

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tomislav Božek

**Utjecaj polimorfizama gena za
dopamin beta hidroksilazu i katekol-O-
metil transferazu na učinkovitost
liječenja inzulinom detemir u
bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti**

DISERTACIJA



Zagreb, 2018.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tomislav Božek

**Utjecaj polimorfizama gena za
dopamin beta hidroksilazu i katekol-O-
metil transferazu na učinkovitost
liječenja inzulinom detemir u
bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti**

DISERTACIJA

Zagreb, 2018.

Disertacija je izrađena u Sveučilišnoj klinici Vuk Vrhovac, KB Merkur te na Odjelu za funkcionalnu genomiku Centra za translacijska i klinička istraživanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelj rada 1: prof. dr. sc. Fran Borovečki, dr. med.

Voditelj rada 2: prof. dr. sc. Lea Smirčić Duvnjak, dr. med.

Zahvala

Zahvaljujem mentorima prof. dr. sc. Franu Borovečkom i prof. dr. sc. Lei Smirčić Duvnjak na svesrdnoj pomoći i vrijednim komentarima pri izradi ove disertacije. Ujedno zahvaljujem i Antoneli Blažeković, dr. med., dr. sc. Kristini Gotovac Jerčić, dr. sc. Matei Nikolac Perković te prof. dr. sc. Neli Pivac na pruženoj pomoći u izradi rezultata ove disertacije.

Također zahvaljujem i svojoj sestri dr. sc. Jeleni Božek na detaljnom iščitavanju disertacije i konstruktivnim komentarima. Na kraju zahvaljujem i svojim roditeljima na razumijevanju i bezuvjetnoj podršci koju su mi pružili u mojem dosadašnjem radu.

Sadržaj

Popis oznaka i kratica

Popis slika

Popis tablica

1	Uvod	1
1.1	Pretilost i šećerna bolest tipa 2	1
1.2	Optimalna glukoregulacija u šećernoj bolesti tipa 2	4
1.2.1	Uvod	4
1.2.2	Glukovarijabilnost	5
1.2.3	Hemoglobin A1c	7
1.2.4	Optimalna kontrola glikemije	8
1.2.5	Hipoglikemija	9
1.2.6	Pristup liječenju osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2	10
1.2.7	Pouke proizašle iz rezultata velikih studija s ispitanicima oboljelim od tipa 2 šećerne bolesti	12
1.3	Središnji živčani sustav i dopaminergički sustav	13
1.3.1	Uvod	13
1.3.2	Dopaminergički sustav	14
1.3.3	Uloga inzulina u središnjem živčanom sustavu	14
1.4	Polimorfizam gena enzima katekol-O-metil transferaze i dopamin beta hidrok- silaze	17
1.4.1	Genska raznolikost - polimorfizmi	17
1.4.2	Katekol-O-metil transferaza	18
1.4.3	Dopamin beta hidroksilaza	20
1.4.4	Inzulin i tjelesna masa	21

1.5	Bazalni inzulini/detemir inzulin	23
1.5.1	Bazalni inzulini	23
1.5.2	Inzulin detemir	25
1.5.3	Povoljan učinak inzulina detemir na tjelesnu masu	27
2	Hipoteza	35
3	Opći cilj istraživanja	36
4	Specifični ciljevi istraživanja	37
5	Ispitanici i metode	38
5.1	Ispitanici sa šećernom bolešću tipa 2 i kontrolna skupina	38
5.1.1	Uključni kriteriji sudjelovanja u istraživanju	39
5.1.2	Isključni kriteriji sudjelovanja u istraživanju	39
5.2	Klinička mjerenja	40
5.3	Molekularna genetska analiza	41
5.4	Statistička analiza podataka	41
6	Rezultati	43
6.1	Demografski podaci	43
6.2	Promjena tjelesne mase tijekom istraživanja	44
6.3	Povezanost <i>COMT</i> Val108/158Met i <i>DBH</i> -1021C/T polimorfizama s kliničkim parametrima	48
7	Rasprava	55
8	Zaključak	62
9	Sažetak	63
10	Summary	65
	Literatura	67
	Životopis	96

Popis oznaka i kratica

ADA	American Diabetes Association
BOT	bazalni inzulin pridodan oralnim hipoglikemicima (engl. <i>Basal supported Oral Therapy</i>)
COMT	katehol- <i>O</i> -metil transferaza
DBH	dopamin beta hidroksilaza
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
EASD	European Association for the Study of Diabetes
GUPnt	glukoza u plazmi natašte
HbA1c	hemoglobin A1c
Idet	inzulin detemir
IRS	substrat inzulinskih receptora, engl. <i>insulin receptors substrate</i>
ITM	indeks tjelesne mase
N	broj ispitanika
SD	standardna devijacija
SNP	polimorfizam jednog nukleotida (engl. <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>)
SŽS	središnji živčani sustav
ŠBT2	šećerna bolest tip 2
TM	tjelesna masa

Popis slika

1.1	Uloga inzulina u središnjem živčanom sustavu.	16
1.2	Prikaz lokalizacije <i>COMT</i> gena na kromosomu 22.	18
1.3	Prikaz lokalizacije <i>DBH</i> gena na kromosomu 9.	21
1.4	Struktura inzulina detemir.	25
1.5	Usporedba hepatoselektivnosti inzulina detemir i NPH inzulina	32
6.1	Promjena vrijednosti HbA1c (%) tijekom praćenja od 52 tjedna. (HbA1c - hemoglobin A1c)	46
6.2	Promjena vrijednosti GUPnt (mmol/l) tijekom praćenja od 52 tjedna. (GUPnt - glukoza u plazmi natašte)	46
6.3	Promjena tjelesne mase koja je zamijećena nakon 52 tjedna primjene inzulina detemir.	47
6.4	Razlike u vrijednosti ITM-a na početku istraživanja s obzirom na promjenu tjelesne mase na kraju perioda od 52 tjedna praćenja. (ITM - indeks tjelesne mase)	47
6.5	Promjena HbA1c (%) u ovisnosti o ITM ($ITM < 25 \text{ kg/m}^2$, $ITM \geq 25 \text{ i } < 27 \text{ kg/m}^2$, $ITM \geq 27 \text{ i } < 31 \text{ kg/m}^2$, $ITM \geq 31 \text{ kg/m}^2$). (ITM - indeks tjelesne mase, HbA1c - hemoglobin A1c)	48
6.6	Dnevna doza inzulina detemira (jedinica dnevno) po grupama s obzirom na ITM. (ITM - indeks tjelesne mase)	49
6.7	Promjena HbA1c (%) u ispitanika s tipom 2 šećerne bolesti podijeljenih u nosioce A alela i homozigote za G alel <i>COMT</i> Val108/158Met genotipa. (HbA1c - hemoglobin A1c)	53
6.8	Razlika u učestalosti <i>COMT</i> Val108/158Met polimorfizma u bolesnika u ovisnosti o razini smanjenja HbA1c (smanjenje veće od 1% uz $HbA1c < 7\%$ te smanjenje manje od 1% uz $HbA1c > 7\%$). (HbA1c - hemoglobin A1c)	54

Popis tablica

1.1	Podjela inzulina prema duljini djelovanja	23
6.1	Demografski podaci za bolesnike sa šećernom bolešću tipa 2.	45
6.2	Distribucija <i>COMT</i> Val108/158Met i <i>DBH</i> -1021C/T genotipova u ispitanika s tipom 2 šećerne bolesti i ispitanika kontrolne skupine te ispitanika podijeljenih prema spolu.	50
6.3	Vrijednosti ITM-a, tjelesne mase, GUPnt i HbA1c osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 podijeljene u nosioce AA, AG i GG genotipova <i>COMT</i> Val108/158Met.	50
6.4	Vrijednosti ITM-a, tjelesne mase, GUPnt i HbA1c u osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 podijeljenih prema CC, CT i TT genotipova <i>DBH</i> -1021C/T.	51
6.5	ITM, tjelesna masa, GUPnt u ispitanika kontrolne skupine podijeljenih prema <i>COMT</i> Val108/158Met ili <i>DBH</i> -1021C/T genotipovima.	51
6.6	Vrijednosti ITM-a, tjelesne mase, GUPnt i HbA1c u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti podijeljenih u nosioce A alela i GG homozigote <i>COMT</i> Val108/158Met.	53
6.7	Vrijednosti ITM-a, tjelesne mase, GUPnt i HbA1c u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, podijeljene u nosioce C alela (kombinirano CC i CT genotipovi) i homozigote za T alel <i>DBH</i> -1021C/T.	54

Uvod

1.1 Pretilost i šećerna bolest tipa 2

Konsumacija nutrijenata od esencijalnog je značenja za preživljavanje svake vrste. Pretjerana raspoloživost uz konzumaciju posebice hrane bogate mastima i ugljikohidratima pridonosi porastu pretilosti, koja poprima epidemijske razmjere diljem svijeta. Sukladno podacima svjetske zdravstvene organizacije preko 1,9 milijardi stanovnika ima prekomjernu tjelesnu masu, a više od 500 milijuna stanovnika je pretilo (1). Suvišna tjelesna masa udružena je s nastankom različitih bolesti, posebice kardiovaskularnih bolesti (2), šećerne bolesti tipa 2 (3) te pojedinim vrstama karcinoma (4). Uzroci porasta pretilosti su višestruki: osim zapadnjačkog stila življenja, nezdrave prehrane i smanjene fizičke aktivnosti, uključuju i interakciju gena. Povezanost pretilosti s nastankom šećerne bolesti tipa 2 ustanovljena je prije nekoliko desetljeća, a osnova je u generiranju inzulinske rezistencije koja zauzima ključno mjesto u etiologiji šećerne bolesti tipa 2. Međutim, pretilost je povezana i s brojnim patofiziološkim posljedicama uključujući nastanak predijabetesa, metaboličkog sindroma, arterijske hipertenzije, hiperlipidemije, ateroskleroze kao i policističnih ovarija (5).

Epidemiološkim je studijama dokazano da rizik razvoja inzulinske rezistencije i šećerne bolesti tipa 2 raste povećanjem mase masnog tkiva (izraženo indeksom tjelesne mase (ITM)) u širokom rasponu od mršavih do vrlo pretilih, što ukazuje da količina tj. „doza“ masnog tkiva ima učinak na inzulinsku osjetljivost (6). Iako je uzročno-posljedična povezanost mjerenja adipoznosti putem ITM-a, koji reflektira generalnu adipoznost, važno je istaknuti značenje lokalizacije masnog tkiva. Centralni (intra-abdominalni) depoi masnog tkiva u usporedbi s perifernim depoiima masnog tkiva (glutealno područje, subkutano masno tkivo) predstavljaju veći čimbenik rizika razvoja inzulinske rezistencije, tipa 2 šećerne bolesti kao i razvoja kardiovaskularne bolesti (7).

Poznato je da su intraabdominalni adipociti lipolitički aktivniji, što rezultira povećanjem intraportalne razine slobodnih masnih kiselina (SMK) čime se inhibira klirens inzulina i potiče inzulinska rezistencija. Hiperinzulinemija per se može uzrokovati inzulinsku rezistenciju putem „down“ regulacije inzulinskih receptora te djelovanjem na postreceptorske puteve (8).

Značajan broj istraživanja ukazuje i na ulogu genskih mehanizama u razvoju pretilosti (9). Pretilost i distribucija masnog tkiva značajno utječu i na postizanje zadovoljavajuće glukoregulacije (10, 11).

Osobe oboljele od šećerne bolesti tipa 2 izložene su visokom riziku fatalnih i nefatalnih makrovaskularnih događaja. Upravo su to događaji koji smanjuju očekivano trajanje života. Očekivano trajanje života je 8 godina kraće u osobe starosti 40 godina s novodijagnosticiranom šećernom bolešću u usporedbi s općom populacijom (12). Uspoređujući s osobama bez šećerne bolesti, osobe oboljele od šećerne bolesti tipa 2 imaju 2 do 4 puta veći rizik makrovaskularnog događaja (13, 14). Haffner i suradnici (15) su istaknuli da je rizik nastanka kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika oboljelih od šećerne bolesti usporediv s rizikom osoba bez šećerne bolesti, a s preboljelim srčanim udarom.

U časopisu Lancet je 2002. godine objavljena studija HPS (Heart Protection Study) koja je pokazala da bolesnici sa šećernom bolešću i pozitivnom anamnezom na kardiovaskularnu bolest imaju trostruko veći rizik novog kardiovaskularnog događaja u usporedbi s bolesnicima oboljelim od šećerne bolesti i negativnom anamnezom na kardiovaskularnu bolest (16).

Procjenjuje se da će trećina osoba rođenih u posljednjem desetljeću dvadesetog stoljeća tijekom života oboljeti od šećerne bolesti tipa 2 (17), čime bi troškovi liječenja komplikacija dijabetesa mogli doseći polovicu svih troškova zdravstvenih sustava (18). Globalno gledajući, troškovi zbrinjavanja osoba oboljelih od šećerne bolesti u 2015. godini iznosili su 673 milijarde američkih dolara, što predstavlja 12% ukupnih zdravstvenih troškova (19).

Terapijske mogućnosti liječenja šećerne bolesti posljednjih su godina značajno poboljšane, prije svega širenjem spoznaja vezanih uz patofiziološke mehanizme nastanka bolesti (20). Inzulinska rezistencija u mišićju i jetri te beta-stanična disfunkcija predstavljaju temeljne patofiziološke poremećaje u tipu 2 šećerne bolesti. Povrh navedenih temeljnih poremećaja, ustanovljeni su dodatni mehanizmi koji pridonose nastanku hiperglikemije te čine tzv. kobni oktet (21). Kobni oktet u nastanku hiperglikemije uzrokovan je disfunkcijom na razini neurotransmitera, poremećajem inzulinske sekrecije, povećanom sekrecijom glukagona, povećanjem glukoneogeneze, smanjenim inkretinskim učinkom, smanjenom pohranom glukoze, povećanjem

reapsorpcije glukoze u bubrezima te povećanom lipolitičkom aktivnošću (21).

Unatoč širokoj paleti terapijskih mogućnosti kojima danas raspolažemo u kliničkom radu, brojni bolesnici i dalje ne postižu ciljnu regulaciju glikemije, a učinkovitost aktualne terapije s vremenom blijedi (22, 23). Ono što zabrinjava je činjenica da postoji otpor prema inzulinskoj terapiji od strane bolesnika, ali i nadležnih liječnika (24) pa se kod manje od polovice bolesnika kojima je potrebna inzulinska terapija, ista i primjenjuje (25).

Epidemiju šećerne bolesti prati epidemija Alzheimerove bolesti (26), što ne predstavlja slučajnost uzimajući u obzir studije koje su ukazale na udruženost šećerne bolesti i niza moždanih patoloških promjena poput smanjenja kognitivnih sposobnosti uslijed starenja, depresivnosti, Alzheimerove i Parkinsonove bolesti (27, 28). Kod oboljelih od šećerne bolesti tipa 1 i tipa 2 mogu se naći različiti poremećaji vidljivi na slikovnom prikazu mozga, uključujući izmijenjenu moždanu aktivnost koju je moguće prikazati putem funkcionalne magnetske rezonancije (29, 30), izmijenjenu mikrostrukturu (31, 32) te poremećaj neuronalnih krugova u striatumu (33). S druge strane u bolesnika s dijagnosticiranom Alzheimerovom bolešću nalaze se znakovi inzulinske rezistencije središnjeg živčanog sustava, s disregulacijom substrata inzulinskih receptora (IRS) te smanjenom koncentracijom inzulina u cerebrospinalnom likvoru (34, 35).

Osim navedenog, pilot klinička ispitivanja primjene inzulina intranazalnim putem u osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti ukazuju na smanjenje pada kognitivnih funkcija (36). Opažanja kod ljudi potkrijepljena su mehanicističkim studijama provedenim u glodavaca te primjenom staničnih kultura, a iste su pokazale da signalizacija putem inzulinskog receptora u mozgu ima važnu ulogu u središnjoj kontroli metabolizma, a jednako tako je i ključna u održavanju moždanih funkcija (37, 38). Miševi sa središnjom inzulinskom rezistencijom, nastalom kao rezultat ciljane delecije inzulinskog receptora (NIRKO miševi), razvijaju hiperfagiju, adipozitet, smanjenu plodnost te smanjenu sposobnost odgovora na hipoglikemiju (39, 40). Studije na životinjskim modelima pokazale su da inzulin ima izravan učinak na sustav nagrade vezan uz konzumaciju hrane, djeluje na sinaptički plasticitet, prijenos signala te posjeduje neuroprotektivan učinak (41–45).

Osim povezanosti šećerne bolesti s ubrzanim smanjenjem kognitivnih funkcija, postoji sve više podataka koji govore u prilog vezi s poremećajem raspoloženja, a posebice s depresijom (46, 47). Mehanizam kojim šećerna bolest utječe na razvoj depresije nije poznat, no stanje inzulinske rezistencije, kao i pretilost te hipertenzija udruženi su s upalnim zbivanjem i stvaranjem citokina u području hipotalamusa (48, 49).

Koristeći model NIRKO miševa s odstranjenim moždanim inzulinskim receptorima dokazana je disfunkcija mitohondrija, uz povećanu razgradnju dopamina u području striatuma i nucleus accumbens, kao posljedice gubitka djelovanja inzulina na ekspresiju monoamin-oksidaze A i B (MAO A i MAO B) u neuronalnim i glija stanicama, s posljedičnim depresivnim obrascem ponašanja (50). Stoga se može zaključiti da središnja inzulinska rezistencija uzrokuje poremećaj metabolizma dopamina, uz posljedični nastanak poremećaja ponašanja ovisnih o starosti, čime se objašnjava izravna veza između poremećaja raspoloženja i stanja inzulinske rezistencije koja karakterizira tip 2 šećerne bolesti.

Ako se učini ablacija inzulinskog receptora katekolaminergičkih neurona, smanjuje se inzulinom inducirana podražljivost dopaminergičkih neurona (51), a dokazano je da u štakora primjena inzulina izravno u središnjem živčanom sustavu povećava izražaj dopaminskog transportera (52).

1.2 Optimalna glukoregulacija u šećernoj bolesti tipa 2

1.2.1 Uvod

Cilj svakog dijabetološkog tima je omogućiti osobama oboljelim od šećerne bolesti kvalitetan i sadržajan život, što je rezultat zajedničkog nastojanja dijabetološkog tima i osoba oboljelih od šećerne bolesti, uz prevenciju nastanka i razvoja dijabetičkih devastirajućih komplikacija, kako mikrovaskularnih tako i makrovaskularnih. Ispitivanja su jasno pokazala da loša kontrola glikemije predstavlja rizični faktor izravno povezan s nastankom mikrovaskularnih komplikacija u tipu 1 kao i u tipu 2 šećerne bolesti (53, 54). Jednako tako kontrola glikemije ima utjecaj na makrovaskularnu bolest (55), kao i nedavno uočenu poveznicu s mortalitetom u tipu 1 šećerne bolesti (56). Iako je manje jasna primarna uloga kontrole glikemije u razvoju kardiovaskularne bolesti u tipu 2 šećerne bolesti (u usporedbi s prestankom pušenja, kontrolom krvnog tlaka, kontrolom lipidograma, tj. primjenom statina, primjenom anti-agregacijske terapije u visokorizičnih bolesnika), studije pokazuju da dobra kontrola glikemije u ranoj fazi razvoja šećerne bolesti ima, dugoročno gledajući, pozitivan učinak na razvoj kardiovaskularne bolesti i kardiovaskularni mortalitet (57). Glukocentrični pristup u liječenju tipa 2 šećerne bolesti usredotočen je na postizanje ciljnih vrijednosti glikemije natašte (glukoza < 6,6 mmol/l), glikemije postprandijalno (glukoza < 7,8 mmol/l) te postizanje hemoglobina A1c < 6,5%, što predstavlja tzv. glukotrijadu (58).

U odabranoj skupini bolesnika kao razumna ciljna vrijednost hemoglobina A1c određena je vrijednost manja od 7%, ako je to moguće postići bez pojave značajnih hipoglikemija ili drugih nuspojava. Nadalje, skupina uključuje bolesnike s kratkim trajanjem šećerne bolesti, dugim očekivanim trajanjem života te bez značajne kardiovaskularne bolesti (59, 60). Suprotno navedenom, manje striktna kontrola hemoglobina A1c u odnosu na opće postavljeneh <7%, može biti prikladna za bolesnike s anamnezom teških hipoglikemija, smanjenim očekivanim trajanjem života, uznapredovalim mikrovaskularnim i makrovaskularnim komplikacijama te prisutnim komorbiditetom, kao i onih s dugim trajanjem šećerne bolesti u kojih je opći cilj teško postići (61).

1.2.2 Glukovarijabilnost

Od 2010. godine u brojnim se člancima navodi moguća važnost smanjenja glukovarijabilnosti (GV), jer se čini logičnim uspostaviti glatki i ravnomjerni profil glikemije tijekom 24 sata poput profila glikemije u osoba bez šećerne bolesti, s ciljem smanjenja dijabetičkih komplikacija (62). Borg i suradnici (63) 2011. godine su objavili rezultate kritičkog osvrta opsežne količine podataka mjerenja glukoze dobivenih samomjerenjima glukoze ili putem kontinuiranog mjerenja glukoze te iste korelirali s poznatim kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima. Pritom su došli do zaključka da hemoglobin A1c i srednja vrijednost glukoze pokazuju jaču povezanost s kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima, u odnosu na postprandijalnu glikemiju ili glukovarijabilnost, u osoba sa šećernom bolešću.

Najbolji dokaz koji bi potkrijepio poveznicu glukovarijabilnosti s nastankom dijabetičkih komplikacija je randomizirana kontrolirana studija, koja uspoređuje terapijske strategije usmjerene na smanjenje glukovarijabilnosti s terapijskom strategijom usmjerenom na kontrolu bazalne glikemije, uz praćenje pojavnosti kardiovaskularnih događaja. U studiji pod nazivom HEART2D (Hyperglycemia and its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) (64), koja je uključila bolesnike s tipom 2 šećerne bolesti visokog rizika kardiovaskularne bolesti, provedena je usporedba prandijalnog i bazalnog inzulinskog pristupa kontrole glikemije. Navedena studija nije uspjela dokazati da smanjenje glukovarijabilnosti rezultira smanjenjem kardiovaskularnog rizika. Nakon ponovljene analize HEART2D rezultata s namjerom uvida u povezanost glukovarijabilnosti i kardiovaskularnih ishoda, samo je jedan od tri biljega glukovarijabilnosti bio smanjen primjenom prandijalnog u usporedbi s bazalnim inzulinskim pristupom, no smanjenje tog biljega gluko-

varijabilnosti nije rezultiralo smanjenjem kardiovaskularnih ishoda (65). Vodeći autoriteti iz područja glukovarijabilnosti Monnier i Colette (66) rezimirali su podatke o glukovarijabilnosti i dijabetičkim komplikacijama, uključujući utjecaj glukovarijabilnosti iz HEART2D studije. Zaključili su da nije prikladno uvrstiti glukovarijabilnost u listu rizičnih čimbenika nastanka dijabetičkih komplikacija, no svakako su nužna daljnja istraživanja kako bi se potvrdila ili opovrgla poveznost glukovarijabilnosti s nastankom komplikacija.

Rezultati HEART2D studije u skladu su s rezultatima dviju retrospektivnih analiza Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), koje ukazuju na vrlo mali doprinos nastanku mikrovaskularnih komplikacija (67, 68). Svakako se nameće potreba za smanjenjem glukovarijabilnosti. Iako nije dokazana poveznica s nastankom i razvojem dijabetičkih komplikacija, povećana glukovarijabilnost je udružena s hipoglikemijama (69), smanjenjem zadovoljstva bolesnika samim liječenjem (70) te biokemijskim abnormalnostima, uz aktivaciju oksidacijskog stresa, za koje postoji mogućnost povezanosti s komplikacijama (71).

Temeljem navedenog moguće je zaključiti da je glukovarijabilnost parametar regulacije glikemije koji zaslužuje daljnju kliničku pozornost, no za sada nije dokazana snažna uzročno posljedična povezanost s nastankom i razvojem dijabetičkih komplikacija (72).

Dvostruko slijepo istraživanje usporedbe kardiovaskularne sigurnosti inzulina degludek i inzulina glargin provedeno u osoba oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti s visokim rizikom kardiovaskularnih događaja ustanovilo je statistički neznčajnu razliku rizika velikih kardiovaskularnih događaja (MACE, engl. Major Adverse Cardiovascular Event) između ispitanika koji su imali tešku hipoglikemijsku epizodu (HR 1,38; 95% CI [0,96, 1,96]; $p = 0,08$) u odnosu na one koji nisu imali (73).

Sekundarna analiza podataka usporedbe kardiovaskularne sigurnosti inzulina degludeka i inzulina glargina je pokazala da je varijabilnost glukoze natašte statistički značajno udružena s pojavom teških hipoglikemijskih epizoda (HR 4,11, 95% CI [3,15, 5,35]), velikih kardiovaskularnih događaja (HR 1,36, 95% CI [1,12, 1,65]) te sveukupnom smrtnošću (HR 1,58, 95% CI [1,23, 2,03]) (74). Međutim, značajna povezanost varijabilnosti glukoze natašte i velikih kardiovaskularnih događaja nije održana nakon učinjene prilagodbe prema početnim značajkama, tj. početnom hemoglobinu A1c (HR 1,19, 95% CI [0,96, 1,47]) (74).

1.2.3 Hemoglobin A1c

Postavlja se pitanje koliko je hemoglobin A1c (HbA1c), a na temelju postojećih podataka, uzročno posljedično snažnije povezan s razvojem kroničnih dijabetičkih komplikacija te koliko kao takav predstavlja osnovni parametar kontrole šećerne bolesti. Od početka DCCT studije prošle su 33 godine, a rezultati objavljeni prije 23 godine ukazali su na važnost intenzivne terapije u cilju smanjenja HbA1c te posljedičnog smanjenja mikrovaskularnih komplikacija (75). Naknadnim praćenjem ispitanika iz DCCT studije uključenih u istraživanje Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) dokazano je da rano postizanje dobre kontrole HbA1c u tipu 1 šećerne bolesti predstavlja etablirani biljeg smanjenog rizika makrovaskularne bolesti (55) kao i mortaliteta (75).

Tijekom posljednja dva desetljeća hemoglobin A1c je postao:

- zlatni standard procjene rizika nastanka i razvoja dijabetičkih komplikacija;
- zlatni standard određivanja postignute glukoregulacije;
- zlatni standard ciljane kontrole glikemije u algoritmima liječenja, prema kojem se određuje prilagodba terapije;
- glavni pokazatelj ishoda liječenja za medicinske agencije prilikom odobravanja novih lijekova za liječenje šećerne bolesti;
- novi dijagnostički kriterij za šećernu bolest.

Posljednje 23 godine se u tom kontekstu mogu smatrati „HbA1c erom“, tijekom koje je HbA1c glavni pokazatelj kontrole glikemije te se stoga primjenjuje u prilagodbi terapijskih opcija, kao i u procjeni kvalitete skrbi dijabetičkih bolesnika.

Primjena hemoglobina A1c kao glavnog ciljnog pokazatelja glukoregulacije u proteklom razdoblju

Ispitanici koji su bili uključeni u DCCT/EDIC istraživanje, sada sa šećernom bolešću žive već 30 godina. Ispitanici koji su tijekom DCCT studije imali dobar HbA1c, imaju dvostruko manju pojavnost mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija u usporedbi s ispitanicima koji su imali višu razinu HbA1c, za vrijeme trajanja DCCT studije (76).

Ujedno, nužno je istaknuti da je manje ispitanika koji su tijekom DCCT studije postigli dobru kontrolu glikemije razvilo sljepoću kao posljedicu uznapredovale dijabetičke retinopatije, imalo potrebu za nadomjesnim bubrežnim liječenjem primjenom transplantacije bubrega ili dijalize ili je zahtijevalo zahvat u vidu amputacije ekstremiteta kao posljedicu mikrovaskularnih i

makrovaskularnih komplikacija (76).

1.2.4 Optimalna kontrola glikemije

Postizanje optimalne kontrole glikemije zauzima središnje mjesto u zbrinjavanju osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 u sklopu sveobuhvatnog pristupa smanjenja kardiovaskularnih rizičnih čimbenika, što uključuje prestanak pušenja, usvajanje zdravih životnih navika poput redovite fizičke aktivnosti, kontrolu krvnoga tlaka i kontrolu lipidnih parametara. Ispitivanja su jednoznačno ukazala na povezanost smanjenja hiperglikemije s pojavom i progresijom mikrovaskularnih komplikacija (54, 77). Na pitanje zbog čega je šećerna bolest značajna, odgovor se nalazi u činjenici da šećerna bolest osim što utječe na kvalitetu života utječe i na njegovu duljinu. Šećerna bolest predstavlja vodeći uzrok sljepoće u odrasloj populaciji zbog dijabetičke retinopatije, vodeći uzrok terminalnog stadija bubrežne bolesti zbog dijabetičke nefropatije, uzrokom je polovine netraumatskih amputacija zbog dijabetičke neuropatije i periferne arterijske bolesti, čime svakako utječe na kvalitetu života osoba oboljelih od šećerne bolesti, a utjecaj na duljinu života se manifestira putem srčanog i moždanog udara (78). Cerebrovaskularne komplikacije izlažu osobe oboljele od šećerne bolesti dva do šest puta većem riziku razvoja moždanog udara, pri čemu je taj rizik izraženiji u mlađih osoba s udruženom arterijskom hipertenzijom i aterosklerotskim promjenama drugih lokaliteta, a kada osobe s dijabetesom i hiperglikemijom dožive moždani udar postoji veća vjerojatnost smrtnog ishoda ili posljedičnog teškog invaliditeta (79).

Studija UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) započeta je 1977. godine, inicijalno kao pilot studija u pet centara u Engleskoj, Škotskoj i Sjevernoj Irskoj, a potom postupno proširena na 23 centra (54). Cilj studije bio je ispitati utjecaj intenzivnog pristupa liječenju osoba s novootkrivenom šećernom bolešću tipa 2 na pojavnost i razvoj kroničnih komplikacija šećerne bolesti, u odnosu na konvencionalni pristup liječenju. Opservacijska analiza odnosa između glikemijske izloženosti i komplikacija šećerne bolesti tipa 2 procijenjeno smanjenjem rizika po smanjenju koncentracije HbA1c od 1%, ukazala je na 37% smanjenje mikrovaskularnih komplikacija, smanjenje infarkta miokarda za 14%, smanjenje srčanog zatajenja za 16%, smanjenje moždanog udara za 12%, dijabetesom uzrokovane smrti za 21% te smanjenjem rizika periferne vaskularne bolesti od 43% (54, 77). Navedena studija je pokazala da rano postizanje dobre kontrole glikemije osigurava dugoročnu korist prvenstveno u pogledu mikrovaskularnih, ali i makrovaskularnih komplikacija. Naknadnim praćenjem ispitanika koji su sudjelovali u

UKPDS studiji (medijan praćenja je iznosio 8,5 godina) pokazalo se da su bolesnici koji su tijekom ispitivanja intenzivno liječeni u odnosu na konvencionalno liječenu skupinu imali dodatnu zdravstvenu korist, kao i korist u pogledu preživljavanja, unatoč tome što se po završetku ispitivanja izgubila razlika u razini HbA1c. Ispitanici koji su u izvornoj studiji bili intenzivno liječeni imali su smanjenje relativnog rizika mikrovaskularne bolesti za 24%, infarkta miokarda za 15% te smanjenje sveukupne smrtnosti za 13% (57). Rizik kroničnih komplikacija stečen izostankom ranog postizanja dobre regulacije ukazuje da intenziviranje liječenja u svrhu ranog postizanja ciljane glikemije ima dugoročnu korist za bolesnike.

1.2.5 Hipoglikemija

Hipoglikemija predstavlja jasnu mjeru koja može uvelike pridonijeti kliničkoj interpretaciji HbA1c, ima važno značenje pri donošenju kliničkih odluka, a povezuje se i s nastankom dijabetičkih komplikacija (80). Hipoglikemija je jedan od važnijih ograničavajućih čimbenika u postizanju optimalne kontrole glikemija u tipu 1 kao i u tipu 2 šećerne bolesti, uzrokom je fizičkog i psihosocijalnog morbiditeta, a povezuje se i s mortalitetom (80, 81).

Hipoglikemija predstavlja psihološku barijeru postizanja učinkovite glukoregulacije, jer kod liječnika i bolesnika postoji izražen strah od hipoglikemije (82). Navedeni strah ograničava liječnike u intenziviranju liječenja u svrhu postizanja ciljanih vrijednosti glikemija. U cilju izbjegavanja hipoglikemija neki bolesnici namjerno održavaju stanje hiperglikemije, a strah od hipoglikemije se prenosi i na članove njihovih obitelji (83). Hipoglikemija se povezuje sa značajno manjim zadovoljstvom liječenja te predstavlja i barijeru u ustrajnosti liječenja (84). Glavni uzroci pojave hipoglikemije su: neprimjereni, zakašnjeli ili propušteni obrok, fizička aktivnost, prevelika doza inzulina ili oralnih hipoglikemika, konzumacija alkohola, povećana inzulinska osjetljivost te smanjen klirens inzulina (85, 86).

Faktori rizika za pojavu teške hipoglikemije su životna dob, odnosno trajanje inzulinske terapije, stroga kontrola glikemija, poremećaj osjećaja za hipoglikemiju, san, oštećenje bubrežne funkcije te prethodna teška hipoglikemija (83, 87). Studija Chicco i suradnika (88) ispitala je ulogu kontinuiranog mjerenja glikemije u cilju otkrivanja neprepoznatih hipoglikemijskih događaja u osoba s tipom 1 i tipom 2 šećerne bolesti. U istraživanje je bilo uključeno 40 bolesnika s tipom 1 i 30 bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti. Tijekom ispitivanja pratila se učestalost asimptomatskih hipoglikemija zabilježenih kontinuiranim mjerenjem glukoze (glukoza < 3,3 mmol/l). Neprepoznatih hipoglikemijskih događaja zabilježeno je u 63% bolesnika s tipom 1

šećerne bolesti te u 47% bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti. Zanimljivo je istaknuti da se 74% neprepoznatih hipoglikemija registriralo noću.

Nedavno objavljena analiza prijema u hitnim službama jasno je pokazala da je hipoglikemija češći uzrok posjete u hitne ambulante kao i hospitalizacija u odnosu na hiperglikemiju (89). Već duže vrijeme poznato je da hipoglikemija uzrokuje konvulzije, kome i smrtne ishode, no postoji i poveznica s kardiovaskularnom bolešću (90), malignomima svih sijela (91) te demencijom (92), ali i smanjenjem kvalitete života te povećanom potrošnjom zdravstvenih resursa (93).

Hipoglikemija može biti udružena s brojnim neželjenim kardiovaskularnim posljedicama povrh simptomatskog djelovanja koje osjete bolesnici tijekom hipoglikemijske epizode. U zdravih osoba, hipoglikemija je okidač kontraregulatornog odgovora s posljedičnim porastom razine katekolamina (94–96). Navedeni porast razine katekolamina uzrokuje povećanje kontraktilnosti miokarda te povećani minutni volumen, s povećanjem elasticiteta krvnih žila te smanjenjem srednjeg arterijskog tlaka (97). Osobe s dugim trajanjem šećerne bolesti mogu imati smanjenu elastičnost arterijskih stijenki kao i kardiovaskularnu bolest u podlozi, što može smanjiti pozitivan učinak spomenutog kontraregulatornog odgovora te dovesti do neželjenih ishoda. U osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 s visokim rizikom kardiovaskularnih događaja, klinički značajne hipoglikemije (razine glukoze $< 3,5$ mmol/l) udružene su s promjenama vidljivim na EKG-u: ishemijske promjene, produljen QT interval, promjene depolarizacije te različiti oblici aritmija, poput bradikardija, atrijske i ventrikularne ekstrasistole (98).

Za razliku od postojanja snažnih dokaza koji podupiru poveznicu između HbA1c i hipoglikemija s dijabetičkim komplikacijama, vrlo su slabi dokazi koji govore u prilog izravne povezanosti glukovarijabilnosti i dijabetičkih komplikacija. Pri odabiru terapije u cilju postizanja optimalne regulacije glikemije, svakako je nužno odabrati onu opciju koja će pridonijeti smanjenju glukovarijabilnosti. Potrebna su daljnja istraživanja koja će odrediti glukovarijabilnost kao mogući marker dijabetičkih komplikacija.

1.2.6 Pristup liječenju osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2

Šećernu bolest tipa 2 odlikuje progresivan tijek. Prema smjernicama, liječenje započinje temeljnim mjerama koje uključuju pravilnu prehranu te primjerenu tjelesnu aktivnost uz primjenu metformina od trenutka postavljanja dijagnoze.

Ako navedene mjere liječenja ne rezultiraju postizanjem ciljne regulacije glikemije (HbA1c $< 7\%$), u terapiju se uvodi kombinirana terapija, metformin u kombinaciji sa SGLT2 (engl.

Sodium-glucose co-transporter) inhibitorima, DPP-IV (engl. Dipeptidyl peptidase-IV) inhibitorima, glukagonu sličan peptid1 receptor agonisti (GLP1, engl. Glucagon-like peptide), sulfonilurejom, glitazonom, glinidima, akarbozom, kao dvojna ili trojna terapija. Inzulin se u liječenju tipa 2 šećerne bolesti uvodi po principu tzv. BOT (engl. Basal oral supported) sheme liječenja, pri čemu je bazalni inzulin pridodan oralnim hipoglikemicima (uključujući i kao druga linija, pridodan metforminu). Ako se ukaže potreba za intenziviranjem liječenja, uvode se predmiješani inzulinski pripravci ili bazal-bolus shema liječenja (99).

Tijekom vremenskog perioda od 2 do 5 godina od uvođenja metformina u 42% bolesnika dolazi do tzv. sekundarnog zatajenja, dok srednja stopa zatajenja na godišnjoj razini iznosi 17%, odnosno 12,2%, ako je metformin uveden unutar 3 mjeseca od postavljanja dijagnoze šećerne bolesti tipa 2 (100). Medikamentozne opcije, koje nam stoje na raspolaganju nakon neuspjeha monoterapije metforminom, međusobno se razlikuju s obzirom na učinkovitost, potencijalni rizik pojave hipoglikemija, promjenu tjelesne mase, nuspojave, ali naravno i cijenu liječenja. Gledajući na učinkovitost liječenja, uzimajući u obzir smanjenje HbA1c, preparati sulfonilureje, glitazoni te GLP1 receptor agonisti imaju visoku učinkovitost, dok SGLT2 inhibitori i DPP-IV inhibitori imaju umjerenu učinkovitost, a uvođenje bazalnog inzulina kao druge linije karakterizira vrlo visoka učinkovitost (101, 102). Rizik pojave hipoglikemije uz primjenu bazalnog inzulina kao druge linije je visok, preparati sulfonilureje posjeduju srednji rizik, a SGLT2 inhibitori, glitazoni i DPP-IV inhibitore karakterizira niski rizik pojave hipoglikemijskog događaja (102). Primjena bazalnog inzulina, sulfonilureja i glitazona uzrokuje porast tjelesne mase, DPP-IV inhibitori posjeduju neutralan učinak na tjelesnu masu, a SGLT2 inhibitori i GLP1 receptor agonisti dovode do poželjnog učinka, u vidu smanjenja tjelesne mase (102). Kada je riječ o nuspojavama, primjena bazalnog inzulina i sulfonilureja je udružena s pojavom hipoglikemija, GLP1 receptor agonisti su udruženi s nuspojavama vezanim uz gastrointestinalni sustav (103), SGLT2 inhibitori mogu uzrokovati urogenitalne infekcije i dehidraciju (104), dok se glitazoni dovode u vezu s retencijom tekućine, perifernim edemima, demarkacijom latentnog u manifestno srčano popuštanje, kao i povećanim rizikom koštanih prijeloma (105, 106).

Unatoč dobro dokumentiranim dobrotima postizanja pravovremene kontrole glikemije kao i usuglašenim smjernicama liječenja šećerne bolesti tipa 2 koje promiču raniju primjenu inzulina, postoji poprilična klinička inercija vezano uz uvođenje inzulinske terapije kod tipa 2 šećerne bolesti. Međunarodno istraživanje SOLVE (107) koje je provedeno u 10 zemalja, s uključenih 17.374 ispitanika s tipom 2 šećerne bolesti prosječnog trajanja bolesti od 10 go-

dina, pokazalo je da je prosječno vrijeme primjene oralnih hipoglikemika 9 godina, prosječna vrijednost HbA1c pri uvođenju inzulinske terapije 8,9%, prosječna vrijednost glikemije natašte 10,2 mmol/l, a 33% ispitanika je imalo razvijene mikrovaskularne komplikacije, dok su u 27% bolesnika bile već razvijene i makrovaskularne komplikacije. Pri uvođenju bazalnog inzulina detemir u SOLVE studiji 41% bolesnika imalo je HbA1c > 9%, a njih 22% imalo je HbA1c < 10%. SOLVE studija predstavlja dosad najveću studiju uvođenja bazalnog inzulina. Pridodavanje detemir inzulina na postojeće oralne hipoglikemike, nakon 24 tjedna praćenja, rezultiralo je boljom kontrolom glikemije, uz prosječno smanjenje HbA1c od 1,3%, blagim padom tjelesne mase od 0,6 kg, uz izuzetno nisku stopu hipoglikemija (stopa teških hipoglikemija 0,03 događaja/bolesnik/godina). SOLVE studija jasno je pokazala da postoji neopravdana bojazan od ranijeg uvođenja bazalnog inzulina kod bolesnika neodgovarajuće reguliranih oralnom anti-dijabetičkom terapijom.

Globalno internetsko istraživanje (108) provedeno na 1250 liječnika (600 specijalista dijabetologa, i 650 liječnika obiteljske medicine) koji zbrinjavaju osobe sa šećernom bolešću u Kini, Francuskoj, Japanu, Njemačkoj, Španjolskoj, Turskoj, Ujedinjenom Kraljevstvu i Sjedinjenim Američkim Državama ukazalo je da je hipoglikemija i dalje glavna prepreka za liječnike u liječenju šećerne bolesti primjenom inzulina. U navedenom ispitivanju 72% liječnika obiteljske medicine je izjavilo da bi svoje bolesnike liječili agresivnije kada ne bi postojao rizik hipoglikemije, dok čak 79% dijabetologa ima isti stav.

1.2.7 Pouke proizašle iz rezultata velikih studija s ispitanicima oboljelim od tipa 2 šećerne bolesti

UKPDS studija je ukazala na važnost provedbe svih akcija što ranije, od postavljanja dijagnoze, poduzimanja intervencije, primjene kombinirane terapije do što ranijeg uvođenja inzulina u liječenju (57).

ACCORD studija koja je za cilj imala ispitati učinak intenzivnog liječenja s ciljem postizanja normoglikemije na smanjenje kardiovaskularnih događaja u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti i ustanovljenom kardiovaskularnom bolešću ili pridruženim kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima, ukazala je na potrebu individualiziranja ciljeva liječenja, važnost izbjegavanja hipoglikemija te oprez pri inzulintropnim kombinacijama (109).

Iz studije Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) proizašla je pouka o važnosti postizanja optimalne

kontrole glikemije koja značajno smanjuje razvoj kroničnih komplikacija (110).

Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes (VADT) studija je ispitala učinak intenzivne kontrole glikemije na kardiovaskularne događaje u bolesnika s dugim trajanjem šećerne bolesti te pokazala nužnost prilagodbe cilja liječenja fazi dijabetesa kao i pridruženom komorbiditetu (111).

Effect of Multifactorial intervention on Mortality in Type 2 Diabetes (STENO2 Post Trial) je ukazala na značaj multimodalnog pristupa u zbrinjavanju osoba oboljelih od šećerne bolesti (kontrola glikemije, krvnog tlaka, i lipidnih parametara, uz primjenu niske doze acetilsalicilne kiseline), čime se značajno smanjuje morbiditet i mortalitet, uz naglasak na ranoj intervenciji (112).

Bez obzira na napredak koji je postignut u posljednjem desetljeću u razumijevanju patofiziologije tipa 2 šećerne bolesti, kao i primjeni novih terapijskih mogućnosti, veliki broj osoba oboljelih od šećerne bolesti ne postiže ciljne vrijednosti HbA1c (113).

1.3 Središnji živčani sustav i dopaminergički sustav

1.3.1 Uvod

Metabolizam glukoze, kao i mehanizmi uspostavljanja energetske ravnoteže u organizmu, pod strogom su kontrolom središnjeg živčanog sustava (SŽS), prije svega centara koji se nalaze u mediobazalnom dijelu hipotalamusa (114). SŽS putem simpatičkog živčanog sustava regulira glukoneogenezu u jetri te integrira informacije vezane uz energetski metabolizam posredstvom leptina, grelina, inzulina, glukagonu sličnih peptida 1 te drugih hormonskih signalnih molekula. Osobe oboljele od šećerne bolesti i pretile osobe imaju poremećaj tih signalnih putova, zbog čega dolazi do povećanog stvaranja glukoze u jetri, inzulinske rezistencije te poremećaja funkcije β -stanica (21). Brojne studije upućuju na povezanost gena uključenih u regulaciju proteina povezanih s funkcijama neurotransmitera ili neurotrofnih čimbenika u SŽS s poremećajima hranjenja i pretilošću, a također se pretpostavlja da postoje zajednički patofiziološki procesi uključeni u razvoj depresije i pretilosti, kao i posljedičnih metaboličkih poremećaja (115–117).

Katekolamini, adrenalin, noradrenalin i dopamin, djeluju na kardiometaboličke funkcije posredstvom različitih učinaka na inzulin, metabolizam glukoze, tonus vaskulature i srčanu frekvenciju. Adrenalin dovodi do prolaznog povećanja serumske koncentracije glukoze povećavajući iskoristivost glukoze u masnom tkivu (118), povećanja hepatalnog stvaranja glukoze

uz supresiju inzulinske sekrecije te inhibirajući o inzulinu ovisnu iskoristivost glukoze (119). Navedeno može dovesti do hiperglikemije, posebice u osoba sa šećernom bolešću (120). Dopamin i noradrenalin također imaju aktivnu ulogu u metabolizmu glukoze, kontrolirajući inzulinsku sekreciju tijekom stimulacije sekrecije inzulina posredstvom glukoze, čiji učinci mogu biti smanjeni u osoba sa šećernom bolešću (121) i pretilošću (122).

1.3.2 Dopaminergički sustav

Postavljena je hipoteza da osobe posredstvom različitih obrazaca ponašanja utječu na raspoloženje (123), pri čemu važno mjesto zauzima konzumacija hrane. Interakcija između raspoloženja, emocionalnog stanja i prehrambenih navika je složena te se smatra da osobe reguliraju svoje emotivno stanje i raspoloženje promjenom vrste i količine unesene hrane. Zbog utjecaja pojedinih prehrambenih sastojaka na moždanu aktivnost centara uključenih u sustav nagrade, u određenim psihološkim stanjima daje se prednost pojedinim prehrambenim namirnicama (124–126). Pozitivne povratne sprege mogu rezultirati povećanjem apetita što neminovno vodi u pretilost. Zanimljiva je činjenica da konzumacija izrazito ukusne hrane aktivira iste moždane regije koje su uključene u sustav nagrade i zadovoljstva kao i ovisnost o lijekovima (127), sugerirajući na neuronalne mehanizme koji pridonose razvoju ovisnosti o hrani, patološkom prejedanju i posljedičnoj pretilosti (128–131). Dopamin, koji izravno aktivira moždane centre uključene u sustav nagrade i zadovoljstva, utječe na oboje, na raspoloženje i na unos hrane (132, 133), čime se dodatno podupire poveznica psihologije i ponašanja vezano uz konzumaciju hrane. Poremećaji raspoloženja često su udruženi s poremećenim obrascem unosa hrane pa su tako primjerice depresija i anksioznost česti komorbiditeti uz pretilost (134, 135).

Dopamin, noradrenalin i serotonin su neurotransmiteri uključeni u regulaciju brojnih fizioloških procesa u SŽS, kao i mehanizama važnih za održavanje homeostaze glukoze i energetskog metabolizma (136–138). Dopaminergički sustav ima važnu ulogu u modulaciji metaboličkih regulatornih putova u SŽS. Lijekovi poput antipsihotika koji blokiraju dopaminergičku aktivnost povezani su s poremećajem metabolizma, razvojem metaboličkog sindroma, povećanjem tjelesne mase, nastankom inzulinske rezistencije te pojavom dislipidemije (139).

1.3.3 Uloga inzulina u središnjem živčanom sustavu

Nakon što su Dorn i suradnici (140–142) 1983. godine iznijeli rezultate ispitivanja koje ukazuje na spoznaju da SŽS sadrži koncentracije inzulina značajno veće u odnosu na koncentraciju

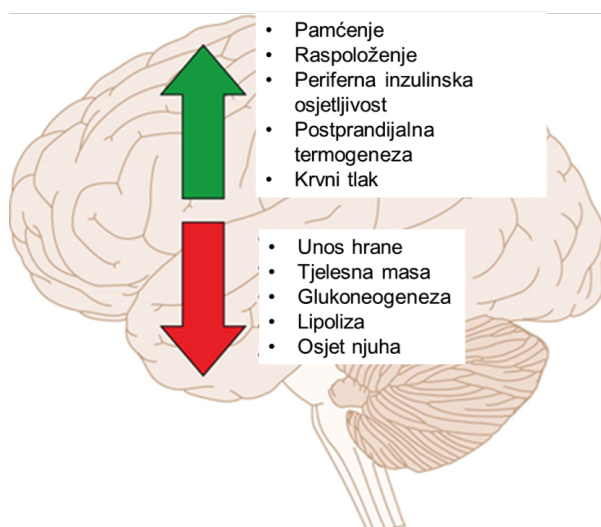
inzulina u krvi, inzulin se smatra vrlo važnim čimbenikom u fiziologiji SŽS. Unatoč tome što je inzulin hormon koji ne može pasivno proći krvno-moždanu barijeru, nalazi se u cerebrospinalnom likvoru.

Pretpostavljena su tri moguća izvora inzulina u središnjem živčanom sustavu. Prvi mehanizam pretpostavlja aktivni transport inzulina u SŽS posredstvom inzulinskih receptora (142). Prema drugom pretpostavljenom mehanizmu inzulin ulazi u cerebrospinalni likvor direktno, zaobilazeći krvno-moždanu barijeru, budući da su cirkumventrikularna područja karakterizirana nedostatkom tipične krvno-moždane barijere, s prisutnošću poroznih kapilara koje omogućavaju slobodnu difuziju plazme (142). Naposljetku, kao treći mogući izvor, eksperimentalne studije na životinjskim modelima ukazuju na moguće stvaranje inzulina u SŽS. In vitro istraživanja su pokazala sintezu i otpuštanje inzulina u staničnim kulturama neurona i astrocitnih glija stanica štakora. In vivo istraživanja su pokazala prisutstvo mRNA preproinzulina I i preproinzulina II kao i inzulina posredstvom imunoreakcija u mozgu fetusa štakora (142). No još uvijek postoje prijevori vezani uz mogućnost stvaranja inzulina u humanim moždanim stanicama (140–145).

Inzulin se u SŽS veže na inzulinske receptore, koji su široko rasprostranjeni unutar SŽS, s najvišim koncentracijama u hipotalamusu, hipokampusu, u olfaktornom bulbusu, malom mozgu, području amigdale i cerebralnom korteksu (144). Široka rasprostranjenost inzulinskog receptora unutar SŽS ukazuje na multifunkcionalnost inzulina u SŽS (Slika 1.1).

Inzulin u SŽS posjeduje važnu ulogu u održavanju energetske homeostaze, s obzirom na to da povećava razinu glukoze (djelujući suprotno u odnosu na periferno djelovanje), smanjuje unos hrane uz smanjenje tjelesne mase te smanjuje razinu inzulina u krvi (145). Hughes i suradnici (145) iznijeli su hipotezu prema kojoj centralno djelovanje inzulina djeluje na periferni metabolizam posredstvom osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Smatra se da inzulin djeluje neuroprotektivno te da pokazuje neurotrofičko djelovanje na neurone SŽS. Nadalje, inzulin pozitivno utječe na emocije te na kognitivne funkcije, uključujući pozornost, izvršno funkcioniranje, procese učenja i pamćenja (142).

Dostupni podaci ukazuju na činjenicu da glukoza ulazi u SŽS bez posredstva mehanizama ovisnih o inzulinu, difuzijom kroz krvno-moždanu barijeru, dok glukozni transporteri (većinom „ne-osjetljivi“ na inzulin) dovode do apsorpcije glukoze u moždane stanice (140). Međutim, poznato je da se inzulin osjetljivi glukozni transporter, GLUT-4 (engl. glucose transporter type 4) nalazi u hipokampusu, malom mozgu i hipotalamusu, a centralno se djelovanje inzu-



Slika 1.1: Uloga inzulina u središnjem živčanom sustavu.

lina očituje i u povećanju izražaja i povećanoj translokaciji cerebralnog glukoznog transportera GLUT-4 (145). U suprotnosti s brojnim dokazima koji povezuju inzulinsku terapiju s povećanjem masnog tkiva i adipozitetom, postoje dokazi koji ukazuju na središnje djelovanje inzulina putem negativne povratne sprege u vidu smanjenja adipoziteta (146).

Inzulin i leptin se izlučuju proporcionalno količini tjelesne masti (147) te reguliraju funkciju ključnih homeostatskih neurona smještenih u mediobazalnom dijelu hipotalamusa (148) koji sudjeluju u kontroli procesa hranjenja, potrošnji energije, kao i drugih aspekata neuroendokrine fiziologije (148, 149). Iako inzulin u perifernim tkivima predstavlja snažan anabolički stimulus, inzulinsko je djelovanje u SŽS kataboličko, jer dovodi do smanjenja unosa hrane, smanjenja dobivanja na tjelesnoj masi i smanjenja adipoziteta.

Paradoksalno je inzulin doživljavati kao terapiju koja je povezana s povećanjem tjelesne mase, s obzirom na to da u eksperimentalnim modelima inzulin ograničava porast tjelesne mase. U nekoliko temeljnih ispitivanja razjašnjena je uloga inzulina u održavanju energetske ravnoteže. Inzulin primijenjen izravno u mozak smanjuje unos hrane (45, 150), a ciljane mutacije inzulinskih signalnih puteva u neuronima rezultira porastom tjelesne mase (39, 151).

1.4 Polimorfizam gena enzima katekol-O-metil transferaze i dopamin beta hidroksilaze

1.4.1 Genska raznolikost - polimorfizmi

Genska raznolikost predstavlja jedno od najvažnijih i najčešće mjerenih i opisivanih obilježja ljudskoga genoma. Možemo je promatrati na nekoliko razina: od sekvence cijele deoksiribonukleinske kiseline (DNK) do mjerenja genotipa na određenim lokusima ili samog fenotipa. Na razini pojedinca promjene u frekvencijama alela posljedice su interakcije evolucijskih sila koje oblikuju genetičko nasljeđe: mutacije, prirodne selekcije, genetički pomak i tok gena. Stanje genetske raznolikosti u populaciji najčešće određuje ravnoteža između stope mutacije, toka gena i veličine populacije (152, 153).

Pod pojmom „polimorfizam“ podrazumijevamo mogućnost postojanja različitih alela na određenom lokusu, a polimorfizmom u užem smislu smatramo ako je njegova učestalost u populaciji veća od 1%. Sve alele s manjom učestalošću nazivamo rijetkim varijantama. Genetički polimorfizmi najčešće se koriste kao biljezi u istraživanjima kojima je cilj pronalaženje gena u podlozi bolesti, a ispituje se povezanost određenog genotipa s bolesti ili svojstvom. Danas su u tom smislu najveću primjenu našli mikrosatelitni biljezi (engl. Short Tandem Repeat, STR) i polimorfizmi jednog nukleotida (engl. Single Nucleotide Polymorphism, SNP), iako postoje i druge vrste varijabilnosti u humanom genomu, npr. kromosomske anomalije, inverzije, insercije, delecije ili duplikacije dužeg slijeda DNK.

Polimorfizmi jednog nukleotida (SNP biljezi) su najčešći tip polimorfizama u ljudskom genomu i čine ih razlike u građi DNK od svega jedne baze: npr. kod jedne osobe se pronalazi slijed ATCAAGC, a kod druge ATCGAGC. Pripisuje im se čak 90% svih razlika u sekvencama ljudskoga genoma, a u usporedbi s mikrosatelitnim biljezima manje su varijabilni (na pojedinom lokusu obično su moguće samo dvije varijante). Procjenjuje se da u ljudskoj populaciji postoji oko 10 milijuna SNP-ova, od kojih su neki izrazito rijetki s učestalošću manjom od 1% (154).

Većina znanstvenih istraživanja usmjerena je na pronalazak SNP-ova u regulatornim i kodirajućim regijama genoma (engl. coding SNP, cSNP) koji često uzrokuju izmjenu u građi proteina i funkcionalne promjene, za razliku od SNP-ova smještenih u ostalim „nefunkcionalnim“ regijama genoma. Funkcionalnih SNP-ova ima svega oko 5%, jer funkcionalne regije čine

samo manji dio genoma (155).

Polimorfizmi govore o razlikama između ljudi te predstavljaju biljege genske raznolikosti, a provedbom ispitivanja (tj. genotipiziranjem) polimorfizama razlike se mogu „mjeriti“. Uz druge biljege genske raznolikosti, SNP i STR biljezi se koriste na primjer u sudskoj medicini, prilikom utvrđivanja očinstva, otkrivanju podrijetla, dijagnostici pojedinih bolesti, otkrivanju gena u podlozi bolesti te u evolucijskoj biologiji.

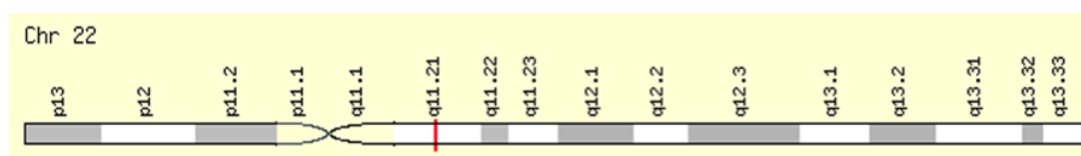
1.4.2 Katekol-O-metil transferaza

Katekol-O-metil transferaza (COMT) je sveprisutan enzim. Posebice visoke razine ovog enzima nalaze se u jetri, plućima, bubrezima, nadbubrežnoj žlijezdi, eritrocitima i mozgu, a ima ključnu ulogu u metabolizmu katekolamina i estrogena (156, 157). Enzimatska aktivnost pod kontrolom je *COMT* gena koji se nalazi na kromosomu 22 (Slika 1.2).

S obzirom na to da katekolamini kao i steroidi imaju utjecaj na unos hrane (136) i metabolizam (158), nije ishitreno pretpostaviti da aktivnost COMT enzima može utjecati na ITM i/ili distribuciju masnog tkiva, uz dobro poznati utjecaj na kardiovaskularni sustav (159, 160). Vrlo je vjerojatno da COMT aktivnost ima određenu važnost i u regulaciji krvnoga tlaka, na što ukazuju i studije s hipertenzivnim štakorima koji pokazuju smanjenu COMT aktivnost u usporedbi s normotenzivnim štakorima (161, 162).

Posebno je istraživana funkcionalna *COMT* Val108/158Met polimorfizma, gdje se aminokiselina metionin (Met) zamjenjuje s aminokiselinom valin (Val) (163). Polimorfizam Met/Met rezultira nastankom termolabilnog proteina koji pokazuju tri do četiri puta smanjenje enzimatske aktivnosti u vidu degradacije katekolamina u odnosu na Val/Val nosioce, dok heterozigoti posjeduju intermedijarnu enzimatsku aktivnost (164).

Polimorfizam *COMT* Val¹⁵⁸Met je u ispitivanju provedenom u Švedskoj s uključenih 240 ispitanika pokazao povezanost sa sistoličkim i dijastoličkim krvnim tlakom, srčanom frekvencijom te distribucijom masnog tkiva (165). Valja istaknuti da je u navedenom ispitivanju najjača povezanost ustanovljena sa sistoličkim krvnim tlakom te omjerom opsega struka i bokova.



Slika 1.2: Prikaz lokalizacije *COMT* gena na kromosomu 22.

Značajna povezanost je ustanovljena s opsegom struka i bokova, no ne i s indeksom tjelesne mase (ITM), što podupire činjenicu da su tjelesna masa i distribucija masnog tkiva regulirani različitim genima. U istraživanju Need i suradnika (166), koje je uključilo 250 pretilih ispitanika te 900 kontrolnih ispitanika (normalne tjelesne mase), nije ustanovljena povezanost *COMT* Val¹⁵⁸Met polimorfizma s tjelesnom masom kao niti s indeksom tjelesne mase.

Dvije studije provedene u Finskoj ustanovile su povezanost između Met nosioca *COMT* gena i smanjenog rizika akutnog koronarnog događaja (167, 168), dok su u studiji Hagen i suradnika (169) Val/Val nosioci imali manju prevalenciju srčane bolesti, unatoč činjenici da su nosioci Val/Val genotipa *COMT* gena imali veću povezanost s arterijskom hipertenzijom.

Kring i suradnici (122) proveli su istraživanje povezanosti polimorfizama gena 5HT2A (5-hidroksitriptaminski receptor), 5HT2C (5-hidroksitriptaminski receptor) i *COMT* s pretilošću. U istraživanje je bilo uključeno 726 ispitanika s $ITM \geq 31 kg/m^2$ te 831 ispitanik kontrolne skupine. U navedenom je ispitivanju nađena povezanost GG genotipa *COMT* Val108/158Met polimorfizma s pretilošću (OR=1,08, CI [1,01, 1,16]). Ujedno, ustanovljena je povezanost T alela polimorfizma serotonininskog receptora 2C (5HT2C rs3813929) s razinom glukoze (OR=4,56, CI [1,13, 18,4]) te akutnim inzulinskim odgovorom (OR=0,65, CI [0,44, 0,94]), a GG genotip *COMT* polimorfizma je bio udružen s povišenom razinom glukoze (OR=1,04, CI [1,00, 1,09], p=0,05) (122).

Hall i suradnici (170) proveli su istraživanje u kojem su ispitivali povezanost *COMT* polimorfizama s početnom vrijednošću HbA1c populacije iz WGHS ispitivanja (engl. Women's Genome Health Study) i populacije iz konzorcija MAGIC (engl. Meta-Analyses of Glucose and Insulin-related traits Consortium) te povezanost *COMT* polimorfizama s podložnošću razvoja šećerne bolesti populacije iz WGHS, DIAGRAM (engl. DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis consortium) i ispitanika uključenih u DPP istraživanje (engl. Diabetes Prevention Program). Ustanovljena je povezanost G alela polimorfizma *COMT* rs 4680 s nižom vrijednošću HbA1c u WGHS ($\beta = -0,032\%$ [0,012], p = 0,008), kao i značajna povezanost u MAGIC ($\beta = -0,006\%$ [0,003], p = 0,07) (170). Slični su rezultati utvrđeni i za druga dva ispitivana *COMT* polimorfizma (rs4818 i rs4633). Uzimajući u obzir poznatu činjenicu da je polimorfizam *COMT* gena udružen s modifikacijom terapijskog djelovanja pojedinih lijekova, Hall i suradnici (170) proveli su usporedbu ispitanika DPP studije randomiziranih na metformin u odnosu na one koji nisu randomizirani na metformin. Analizirajući populaciju iz DPP studije ustanovljena je povezanost Val alela polimorfizma *COMT* rs 4680 s manjom incidencijom

šećerne bolesti kod ispitanika randomiziranih na metformin (HR = 0,81 [0,65-1,00], p = 0,05).

Xiu i suradnici (171) proveli su istraživanje povezanosti šest polimorfizama za tri gena *COMT*, *DRD3* (gen za dopamin receptor 3) te *SCL6A4* (gen za serotoninški transporter). U istraživanje je bilo uključeno 595 osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 te 725 ispitanika kontrolne skupine iz područja južne Kine, pri čemu je ustanovljena povezanost *COMT* Val108/158Met s tipom 2 šećerne bolesti.

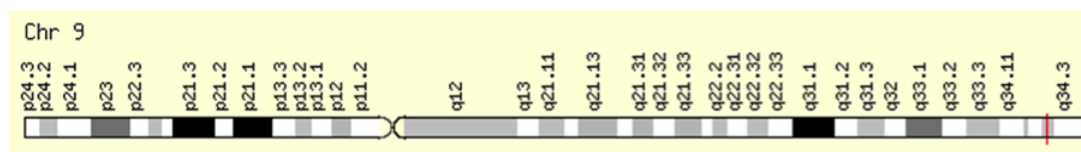
U prefrontalnom korteksu mozga razgradnja dopamina pomoću *COMT* enzima je dominantna, što se objašnjava činjenicom nepostojanja dopaminskog transportera. Smatra se da genetske varijante *COMT* gena mogu utjecati na kognitivnu modulaciju u frontalnom režnju te posljedično dovesti do odstupanja u egzekutivnim funkcijama. Stoga se kod nosioca Met alela, koji imaju manju enzimatsku aktivnost, očekuje bolji rezultat pri izvođenju neurokognitivnih testova. Dosadašnja istraživanja pokazala su da u skupini bolesnika s demencijom nosioci Met/Met genotipa u usporedbi s nosiocima Met/Val i Val/Val, suprotno očekivanom, postižu značajno lošiji rezultat pri neurokognitivnom testiranju (172). Isto tako, Met alel *COMT* Val108/158Met polimorfizma predstavlja mogući marker suicidalnog oblika ponašanja kod bolesnika oboljelih od različitih psihopatoloških bolesti (173).

Promjena aktivnosti *COMT* enzima ima za posljedicu djelovanje na tonus simpatikusa, regulira količinu aktivnog dopamina i noradrenalina u raznovrsnim moždanim regijama te je posljedično uključen u brojne procese, između ostalog i u nagradom motivirane obrasce ponašanja, što se povezuje s nastankom pretilosti (138, 174–176), promjenama osobnosti te poremećajima ponašanja (174, 177).

1.4.3 Dopamin beta hidroksilaza

Dopamin beta hidroksilaza (DBH) je enzim odgovoran za konverziju dopamina u noradrenalin te predstavlja značajnu sponu između dopaminergičkog i noradrenergičkog sustava. DBH je lokaliziran u vezikulama unutar centralnih noradrenergičkih i adrenergičkih neurona, kao i u perifernim noradrenergičkim (simpatičkim) neuronima te u neurosekretionim stanicama srži nadbubrežne žlijezde (178). Aktivnost DBH enzima pod kontrolom je *DBH* gena smještenog na kromosomu 9 (Slika 1.3).

Aktivnost DBH enzima je mjerljiva u serumu te je izrazito nasljedna. Studije pokazuju da je gen koji kodira navedeni enzim odgovoran za većinu varijacija njegove aktivnosti (179). Prijašnji radovi pokazali su nekoliko polimorfizama *DBH* gena koji utječu na aktivnost enzima u



Slika 1.3: Prikaz lokalizacije *DBH* gena na kromosomu 9.

plazmi (180, 181), uključujući i *DBH*-1021C/T funkcionalni polimorfizam, za kojeg je pokazano da utječe na 31-52% varijacija u aktivnosti DBH enzima (182–184). Plazmatska aktivnost DBH enzima pod utjecajem je *DBH*-1021C/T genskog polimorfizma, pri čemu se T alel povezuje sa sniženom plazmatskom aktivnošću DBH enzima, u usporedbi s C alelom (183, 184).

Abe i suradnici (185) proveli su istraživanje u Japanu, u koje je bilo uključeno 275 bolesnika s arterijskom hipertenzijom te 547 normotenzivnih ispitanika. U navedenom su istraživanju ustanovili povezanost između polimorfizma *DBH*-1021C/T s razinom glukoze natašte udruženo s arterijskom hipertenzijom. CC homozigoti polimorfizma *DBH*-1021C/T bili su udruženi s blažim povećanjem vjerojatnosti arterijske hipertenzije i povišene razine glukoze natašte u usporedbi s nosiocima T alela.

DBH deficijencija predstavlja rijedak genetski poremećaj koji je obilježen nemogućnošću konverzije dopamina u norepinefrin, s posljedično smanjenom simpatetičkom funkcijom te predispozicijom za pojavu ortostatske hipotenzije (186). Deficijencija *DBH* gena udružena je s plazmatskim razinama adrenalina i noradrenalina koje se ne mogu detektirati, rezultirajući ortostatskom hipotenzijom, uz inzulinsku rezistenciju i adipozitet (186).

1.4.4 Inzulin i tjelesna masa

Primjena inzulina zauzima ključno mjesto u liječenju tipa 1 šećerne bolesti, no i tipa 2 šećerne bolesti s obzirom na progresivan tijek te sekundarno zatajenje funkcije β -stanica otočića gušterače u tipu 2 šećerne bolesti. Znamenita UKPDS studija je jasno pokazala da zbog neprestanog gubitka β -stanične funkcije u tipu 2 šećerne bolesti znatan broj bolesnika ima potrebu za primjenom inzulina nakon 9 godina trajanja bolesti, a kod mnogih je potrebno pojačati inzulinsko liječenje primjenom bazal-bolus režima liječenja, nakon 3-5 godina primjene bazalnog inzulina (23, 81).

Porast tjelesne mase uobičajena je nuspojava pri uvođenju inzulinske terapije te normalizacije glikemije (187, 188). Porast tjelesne mase je udružen s povećanim rizikom koronarne bolesti srca i kardiovaskularne bolesti u oboljelih od šećerne bolesti (189, 190). To predstavlja

dodatan nepovoljni učinak s obzirom na to da 80% do 90% bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti ima prekomjernu tjelesnu masu već u trenutku uvođenja supstitucijske terapije inzulinom (191).

Dvije znamenite studije, UKPDS (192), koja je uključila bolesnike s novootkrivenom šećernom bolešću tipa 2, te Diabetes Control and Complications Trial (53), s uključenim bolesnicima oboljelim od šećerne bolesti tipa 1, ukazale su da je porast tjelesne mase cijena postizanja poboljšanja regulacije glikemija primjenom intenzivnog pristupa liječenju u usporedbi s konvencionalnim liječenjem. Ranije se pretpostavljalo da je porast tjelesne mase neminovna posljedica primjene inzulina, no navedeno se ne može vezati i uz primjenu detemir inzulina, s obzirom na to da dugodjelujući bazalni inzulinski analog detemir posjeduje povoljan učinak vezan uz promjenu tjelesne mase, kako u studijama kratkog trajanja (16 tjedana), tako i u studijama duljeg trajanja (52 tjedna) (193–195).

Dobro je poznato da povećanje tjelesne mase smanjuje zadovoljstvo bolesnika liječenjem, a utječe i na kvalitetu života, što je prikazano i u internetskom ispitivanju provedenom na 1984 ispitanika oboljela od šećerne bolesti tipa 2, liječenih oralnim hipoglikemicima (196). Simptomi hipoglikemija zabilježeni su u 62,9% ispitanika, a u 36,9% zabilježen je porast tjelesne mase. U ispitanika s registriranom hipoglikemijom ustanovljen je niži rezultat testa procjene zadovoljstva terapijskim tretmanom (TSQM - Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) te testa EQ-5D (EuroQol-5D) kojim se procjenjuje kvaliteta života (HRQoL-Health related quality of life), uz viši rezultat testa procjene straha od hipoglikemije (HFS-Hypoglycaemia Fear Survey), u usporedbi sa skupinom ispitanika koji nisu imali hipoglikemijsku epizodu (TSQM: 69,7 vs. 75,1; EQ-5D: 0,78 vs. 0,86; HFS: 17,5 vs. 6,2; $p < 0,0001$) (196). Skupina ispitanika s registriranim porastom tjelesne mase imala je manje zadovoljstvo samom terapijom (69,0 vs. 73,3) kao i niži rezultat u testu ispitivanja kvalitete života (HRQoL - 0,77 vs. 0,83) te povećan strah od hipoglikemije (15,7 vs. 11,8) (sve $p < 0,0001$) (196).

Kliničke studije jasno govore u prilog povećanja terapijske dobrobiti vezane uz povećano smanjenje tjelesne mase. No, čak i umjereno smanjenje tjelesne mase od 0,45 do 4 kg ima pozitivan učinak na metaboličku kontrolu, na kardiovaskularne rizične čimbenike te na stopu mortaliteta. Sama namjera gubitka tjelesne mase, i bez značajnog uspjeha, može poboljšati ishode liječenja u osoba oboljelih od šećerne bolesti, vjerojatno zbog usvajanja zdravih navika koje su udružene sa samim pokušajem gubitka tjelesne mase. Aktualne spoznaje podupiru stavljanje gubitka tjelesne mase u fokus skrbi oboljelih od šećerne bolesti, uključujući umjereni gubitak tjelesne mase kao ključne sastavnice kvalitetnog zbrinjavanja dijabetičkih bolesnika s

prisutnim suviškom tjelesne mase (197).

1.5 Bazalni inzulini/detemir inzulin

1.5.1 Bazalni inzulini

Inzulin se sintetizira i izlučuje iz β -stanica gušterače kao odgovor na porast razine glukoze, inkretinskih hormona te signala parasimpatičkog živčanog sustava (198). Inzulin je uključen u brojne fiziološke procese, a inzulinski receptori su rasprostranjeni u perifernim tkivima te u mozgu (199, 200). S obzirom na to da je inzulin protein, za prolaz krvno-moždanom barijerom potreban je aktivan transport (201). Nakon prolaska krvno-moždane barijere te ulaska u moždanu intersticijsku tekućinu inzulin svoje djelovanje ostvaruje putem inzulinskih receptora u različitim moždanim regijama, uključujući hipokampus i hipotalamus (202–204). Prema tome, sadašnje razumijevanje inzulinskog transporta u središnji žičani sustav uključuje ulazak inzulina iz plazme u intersticijsku moždanu tekućinu, posredovano receptorima koji se nalaze na moždanim endotelnim stanicama, pri čemu inzulin može doprijeti do inzulinskih receptora smještenih na neuronskim i glija stanicama. Iz intersticijske moždane tekućine inzulin ulazi u cerebrospinalnu tekućinu, iz koje se posredstvom inzulinskih receptora vraća u plazmu (205, 206).

Inzulinski pripravci se prema duljini djelovanja mogu klasificirati na kratkodjelujuće te predmiješane i bazalne inzuline. Nužno je istaknuti da se unazad nekoliko desetljeća veliki napredak odvijao vezano uz bazalne inzuline, uslijed čega su bazalni inzulinski analozi poput detemira, glargina i degludeka nadomjestili starije srednjedugodjelujuće inzuline, poput semi-lente, lente i ultralente inzulina (Tablica 1.1) (207).

Sukladno definiciji, bazalni inzulini omogućuju postupno, stabilno otpuštanje inzulina tijekom duljeg vremenskog perioda u cilju osiguravanja bazalnih potreba za inzulinom, što predstavlja približno 50% dnevne potrebe za inzulinom. U idealnim uvjetima, bazalni inzulin bi trebao posjedovati dugotrajno djelovanje (tijekom 24 sata) uz održivo trajanje učinka, s br-

Tablica 1.1: Podjela inzulina prema duljini djelovanja

	Dostupni inzulini	Izostavljeni inzulini
Srednje-dugodjelujući	NPH-inzulin	Lente, Semi Lente
Dugo-djelujući	Glargin, Detemir	Ultralente
Ultra-dugodjelujući	Degludek	

zim nastupom djelovanja, brzim postizanjem stanja dinamičke ravnoteže, minimalnim „peak-trough“ varijacijama, bez vršnog djelovanja te s minimalnom intraindividualnom i interindividualnom varijabilnošću. Poželjna odlika bazalnog inzulina bila bi i fleksibilnost primjene koja bi omogućila primjenu u bilo koje doba dana, pritom ne nužno u isto vrijeme svakoga dana (208). Neovisno o samoj učinkovitosti bazalnog inzulina, idealni bazalni inzulin trebao bi biti povezan s niskim rizikom nastupa posebice noćnih hipoglikemijskih događaja, ali i teških hipoglikemija. Bazalne inzulinske analoge karakterizira dulje vrijeme djelovanja u usporedbi s NPH inzulinom, a najdulji poluvijek djelovanja ima degludek inzulin (25,4 sata), što omogućuje fleksibilnost primjene, uz minimalan „peak-trough“ omjer koncentracije inzulina, rezultirajući smanjenjem glikemijske varijabilnosti, čime se sprečavaju neželjene epizode hipoglikemija i hiperglikemija (209).

Bazalni inzulinski analozi se primjenjuju u tipu 1 i u tipu 2 šećerne bolesti kao sastavnica bazal-bolus inzulinskog režima liječenja, uz mogućnost primjene u kombinaciji s oralnim hipoglikemicima i GLP-1 receptor agonistima u tipu 2 šećerne bolesti (210–212). U navedenim pristupima liječenja, bazalni se inzulinski analozi primjenjuju jednom dnevno.

U bazalnom inzulinskom režimu uobičajena početna doza iznosi 0,1-0,2 jedinice po kilogramu na dan, no moguće je započeti liječenje primjenom 10 jedinica dnevno uz postupno povećanje doze. U bazal-bolus režimu liječenja titracija bazalnog inzulina temelji se na vrijednosti glukoze natašte, dok se bolus doze određuje na osnovu razine glikemije preprandijalno i postprandijalno.

Pretpostavlja se da približno 50% bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti s trajanjem bolesti od 6 godina zahtijeva uvođenje inzulina uz oralne hipoglikemike (213, 214). Aktualne smjernice udruženja američkih dijabetologa (American Diabetes Association, ADA) i europskih dijabetologa (European Association for the Study of Diabetes, EASD) preporučuju uvođenje inzulina neposredno nakon izostanka djelovanja metformina ili izostalog učinka kombinacijske terapije oralnih hipoglikemika, s ili bez primjene GLP-1 receptor agonista, uz postupnu titraciju doze bazalnog inzulina do postizanja ciljne vrijednosti hemoglobina A1c < 7%, bez hipoglikemijskih događaja (215, 216).

Nekoliko je prepreka ustanovljeno vezano uz započinjanje inzulinskog liječenja te posljedice odgode postizanja optimalne glukoregulacije, uz progresiju kroničnih dijabetičkih komplikacija (217). Kao prepreka započinjanju inzulinske terapije navodi se: strah od injekcije od strane bolesnika, kao i kriva predodžba o inzulinskoj terapiji; strah od strane kliničara vezan uz

kompleksnost inzulinskog liječenja; strah koji postoji kod bolesnika i kliničara da će uvođenje inzulina imati negativne posljedice na životni stil te pridonijeti porastu tjelesne mase (218).

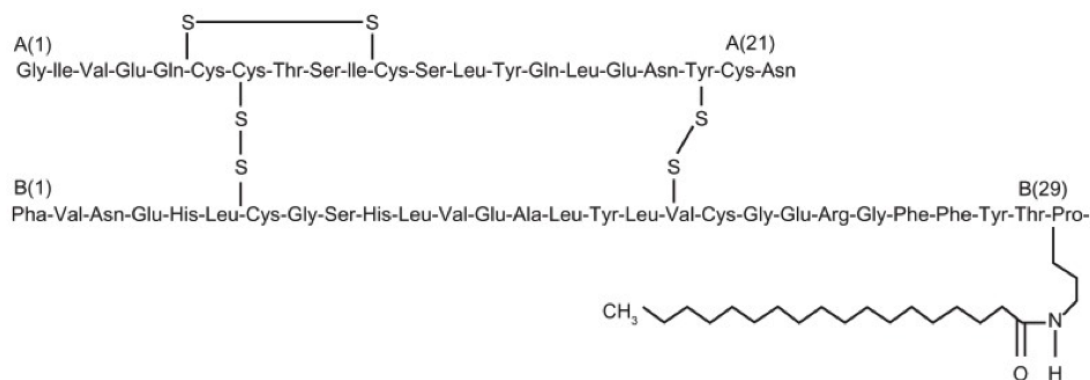
Uz navedeno, rizik, posljedice i strah od hipoglikemije ostaju značajan ograničavajući čimbenik u intenzifikaciji inzulinske terapije i postizanja optimalne kontrole glikemije (81).

1.5.2 Inzulin detemir

Dugodjelujući inzulinski analog detemir je neutralan i topiv u vodi. U molekuli detemir inzulina aminokiselina treonin uklonjena je s pozicije B30 inzulinskog B lanca, a ϵ -amino grupa aminokiseline lizin na poziciji B29 je acetilirana 14-karbon mirisitolском kiselinom (Slika 1.4) (219, 220). Modifikacija mirisitolском kiselinom inzulinu detemir omogućava samopovezivanje te reverzibilno vezivanje uz albumin, čime se poluvijek u plazmi produžuje s nekoliko minuta na 5 do 7 sati (221). Navedenim produljenim djelovanjem inzulina odgađa se apsorpcija te smanjuje rizik pojavnosti hipoglikemija (222–226).

Pri neutralnoj pH vrijednosti detemir inzulin je topiv u vodi što omogućava da nakon potkožnog injiciranja ostaje u tekućoj formulaciji. To je u suprotnosti s NPH inzulinom (suspenzija kristalinih precipitata) te glargin inzulinom koji je kiselá otopina koja formira precipitate nakon potkožne aplikacije. Upravo topivost inzulina detemir pridonosi i njegovoj niskoj varijabilnosti farmakokinetičkog i farmakodinamskog profila (219, 220).

Uz niski koeficijent farmakodinamskog učinka, dosadašnja istraživanja pokazala su da detemir djeluje anoreksigeno na središnji živčani sustav s posljedičnim smanjenim porastom tjelesne mase u usporedbi s ostalim bazalnim inzulinima (227–229). Povoljan učinak na tjelesnu masu jedinstvena je odlika detemir inzulina, a nekoliko je studija s osobama oboljelim od tipa 1 i tipa 2 šećerne bolesti prikazalo značajno manji porast tjelesne mase primjenom detemir inzulina u



Slika 1.4: Struktura inzulina detemir.

usporedbi s NPH inzulinom ili inzulinom glargin (193–195). Štoviše, postoje studije koje su demonstrirale gubitak tjelesne mase nakon zamjene drugih dugo-djelujućih inzulinskih analoga detemir inzulinom (230, 231).

Primjenom inzulina detemir jednom dnevno osigurana je 24-satna kontrola glikemije, ekvivalentno profilu kontrole glikemije koji se postiže primjenom glargin inzulina (232). Ako se inzulin detemir primijeni dva puta dnevno, stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon drugog injiciranja te pokazuje kontinuirani metabolički učinak tijekom vremena (233). Vrijeme djelovanja iznosi do 24 sata, a plazmatska koncentracija ovisna je o primijenjenoj dozi (234–236). Utjecaj tjelesne mase na farmakokinetički profil nije poznat, budući da su navedene studije koje su ispitivale farmakodinamiku inzulina detemir uključile ispitanike koji nisu bili pretili, a doza inzulina detemir je određivana na temelju tjelesne mase ispitanika (233–236).

Brojne su studije podastrale osnovu za primjenu inzulina detemir jednom dnevno. Tako primjerice, rezultati PREDICTIVE™ studije (European cohort of the Predictable Results and Experience in Diabetes through Intensification and Control to Target: an International Variability Evaluation) pokazali su da zamjena dvije doze NPH inzulina s jednom dnevnom dozom inzulina detemir rezultira značajnim smanjenjem HbA1c nakon 12 tjedana liječenja ($p < 0,001$) (237).

U ispitivanju koje je uključilo bolesnike s tipom 2 šećerne bolesti nezadovoljavajuće reguliranih primjenom oralnih hipoglikemika, uveden je inzulin detemir u jednoj ili dvije dnevne doze te je provedena usporedba s inzulinom glargin u jednoj dnevnoj dozi (229). Nakon 52 tjedna praćenja, uz inzulin detemir postignuto je smanjenje HbA1c s 8,6% na 7,2% (neovisno o primjeni jedne ili dvije doze inzulina detemir) te smanjenje HbA1c s 8,6% na 7,1% uz primjenu inzulina glargin.

Više je kontroliranih kliničkih studija u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti demonstriralo manji porast tjelesne mase primjenom inzulina detemir u usporedbi s inzulinom NPH, bilo kao monoterapija, pridodano na postojeće oralne hipoglikemike ili u sastavu bazal bolus terapijskog režima (238–240).

Kontrolirane kliničke studije usporedbe inzulina detemir i inzulina glargin u tipu 2 šećerne bolesti pokazale su manji porast tjelesne mase primjenom inzulina detemir u odnosu na inzulin glargin, kako u bazal bolus režimu liječenja (241–243) tako i u tzv. BOT shemi liječenja, tj. pri dodavanju bazalnog inzulina na postojeću terapiju oralnim hipoglikemicima (229).

Usporedba inzulina detemir i glargin kao sastavnica bazal-bolus inzulinskog režima liječe-

nja u osoba s tipom 2 šećerne bolesti jednoznačno je pokazala manji porast tjelesne mase uz detemir u odnosu na glargin (1,2 kg vs. 2,7 kg, $p=0,001$) (241). Povoljan učinak inzulina detemir vezan uz promjenu tjelesne mase posebice je izražen u bolesnika povećane tjelesne mase odnosno povećanog ITM-a pri inzulinskoj inicijaciji (244, 245).

Rezultati studije TITRATE™ (Treat to target with once-daily Insulin Therapy: Reduce A1c by Titrating Effectively), u kojoj je inzulin detemir pridodan na oralne hipoglikemike, pokazali su korelaciju promjene tjelesne mase uz inzulin detemir, u ovisnosti o početnoj vrijednosti ITM-a (246). U bolesnika s $\text{ITM} \leq 25 \text{ kg/m}^2$ uslijedilo je povećanje tjelesne mase od 1,35 - 1,38 kg, dok je u bolesnika s $\text{ITM} > 40 \text{ kg/m}^2$ zabilježeno smanjenje tjelesne mase od 0,14 - 0,33 kg (246). Zbirna analiza je provedena s ciljem uvida ovisnosti promjene tjelesne mase o početnoj vrijednosti ITM-a uz primjenu inzulina detemir. Podaci za provedbu analize su prikupljeni iz tri randomizirana klinička ispitivanja trajanja 22 do 26 tjedana. Ukupno je u analizu bilo uključeno 1416 bolesnika starijih od 65 godina te 880 bolesnika u dobi od 18 do 64 godine. Na kraju ispitivanja postignuta kontrola HbA1c, kao i glikemije natašte, bila je usporediva za obje dobne skupine, bez obzira jesu li bili liječeni inzulinom detemir ili inzulinom NPH. Usprkos tome, i skupina starijih od 65 godina (početna srednja tjelesna masa: inzulin detemir = 81 kg, inzulin NPH = 79 kg), kao i skupina u dobi od 18 do 64 godine (početna srednja tjelesna masa: inzulin detemir = 85 kg, inzulin NPH = 85 kg) imali su statistički značajno manji porast tjelesne mase uz detemir inzulin u odnosu na NPH inzulin (0,69 kg vs. 1,62 kg kod starijih ispitanika, $p < 0,001$; 0,8 kg vs. 1,93 kg u skupini 18 do 64 godine, $p < 0,001$) (247).

Swinnen i suradnici (195) su proveli meta analizu s oboljelima od tipa 2 šećerne bolesti, koja je pokazala da je inzulin detemir bio povezan sa značajno manjim porastom tjelesne mase uspoređujući s inzulinom glargin. Srednja razlika je iznosila 0,91 kg (95% CI [1,21, -0,61]) unatoč tome što je postignuta podjednaka kontrola glikemije te usporedivom riziku od pojave hipoglikemija. Iako je rizik hipoglikemijskih događaja smanjen uz primjenu inzulina glargin, u odnosu na inzulin NPH (248), inzulin detemir ima manji porast tjelesne mase u usporedbi s drugim bazalnim inzulinima, zbog čega se nameće potreba razmatranja potencijalnih mehanizama povoljnog djelovanja inzulina detemir.

1.5.3 Povoljan učinak inzulina detemir na tjelesnu masu

Povoljan učinak inzulina detemir na tjelesnu masu predstavlja intrinzičku farmakološku odliku svojstvenu inzulinu detemir, na što upućuju i opažanja vezana uz druge inzulinske analoge

poput inzulina glargina i inzulina degludek, koji ne pokazuju navedenu odliku u kliničkim ispitivanjima (249).

Porast tjelesne mase primjenom inzulina dijelom je moguće pripisati obratu negativne energetske ravnoteže udružene s glikozurijom, a dijelom je pripisivo potencijalnom anaboličkom učinku na razini perifernih tkiva. Nadalje, hipoglikemija je snažan podražaj za povećani kalorijski unos. Nekoliko je skupina istraživača pokušalo dati pojašnjenje te prikazati potencijalni mehanizam povoljnog djelovanja inzulina detemir na smanjenje porasta tjelesne mase, putem modela hipoglikemija (194, 195, 250) uzrokovanih unosom hrane (227, 251), putem hipoteze uloge SŽS-a (251–253, 253–257), hipoteze hepatoselektivnosti detemir inzulina (258) te kroz hipotezu retencije tekućine (259). Iz navedenog, hipoglikemija predstavlja snažan podražaj za dodatnim unosom energije te je model povoljnog učinka inzulina detemir na promjenu tjelesne mase vrlo vjerojatan, osobito uzimajući u obzir manji rizik izazivanja hipoglikemija primjenom inzulina detemir u usporedbi s humanim inzulinima (194).

Nedavno objavljeni rezultati meta analize pokazuju značajno manji rizik pojave teških hipoglikemija uz inzulin detemir u usporedbi s inzulinom NPH (RR = 0,74, 95% CI [0,58, 0,96], $p < 0,05$), kao i manji rizik pojave noćnih hipoglikemija (RR = 0,92, 95% CI [0,85, 0,98], $p < 0,05$) (260).

Rezultati kliničkih studija usporedbe inzulina detemir i glargin pokazuju podjednako smanjenje pojavnosti hipoglikemija, no povoljan učinak na tjelesnu masu vidljiv je jedino uz primjenu inzulina detemir (195). Štoviše, Davies i suradnici (250) proveli su analizu porasta tjelesne mase kao funkcije učestalosti pojave hipoglikemija u inzulin naivnih osoba s tipom 2 šećerne bolesti, pri čemu nisu ustanovili značajnu povezanost ispitivanih varijabli, sugerirajući da povoljan učinak inzulina detemir na tjelesnu masu uključuje druge mehanizme.

Opisane studije i meta analize prikazuju značajno manji rizik pojave hipoglikemija uz inzulin detemir uspoređujući s inzulinom NPH te je razumljivo da isto može rezultirati u smanjenoj potrebi unosa dodatnih kalorija s ciljem izbjegavanja hipoglikemijskih događaja. Ipak valja imati na umu da smanjenje porasta tjelesne mase primjenom detemir inzulina nije potpuno objašnjivo smanjenjem rizika hipoglikemija.

Inzulin iz sistemske cirkulacije u mozak dolazi prelaskom krvno-moždane barijere posredstvom inzulinskih receptora aktivnim transportom (261). Postoje dokazi koji ukazuju na važnost inzulinske signalizacije u mozgu u kontroli energetskog metabolizma i tjelesne mase (262). Regije središnjeg živčanog sustava koje su odgovorne za sitost i kontrolu apetita, poput hipota-

lamusa, obiluju inzulinskim receptorima (IR) (263). Smanjenje broja IR u mozgu se povezuje s nastankom hiperfagije (39) te poremećajem potiskivanja endogenog stvaranja glukoze posredovanog inzulinom (264). Nadalje, ustanovljeno je da izravno injiciranje inzulina u mozak ima za posljedicu smanjenje unosa hrane (150).

Nastanak pretilosti se povezuje i s inzulinskom rezistencijom u SŽS (265), a istraživanja u kojima se primjenjivao inzulin intranazalnim putem (pri čemu se učinkovito zaobilazi krvno-moždana barijera), pokazala su da je centralno djelovanje inzulina povezano s perifernom inzulinskom osjetljivošću (252, 266), povećanjem osjećaja sitosti te boljom kontrolom tjelesne mase (253–255).

Uzimajući navedeno u obzir postavlja se hipoteza da se uočene razlike u ingestiji hrane i promjeni tjelesne mase primjenom inzulina detemir mogu objasniti ulogom centralnih mehanizama. Inzulin detemir zbog svojih farmakoloških osobina krvno-moždanu barijeru prolazi brže te postiže veće koncentracije u usporedbi s drugim inzulinima, čime postiže i jači učinak na moždane funkcije (251, 267).

Akutno djelovanje humanog inzulina (17,75 mU/kg) i inzulina detemir (90 mU/kg) na frontokortikalnu promjenu potencijala EEG-a ispitivano je u zdravih ispitanika primjenom dva hiperinzulinemična klampa, nakon čega je uslijedila kontinuirana infuzija inzulina (1 mU/kg/min humanog inzulina vs. 2 mU/kg/min inzulina detemir) (227). Dizajn navedene studije bio je sukladan dizajnu studije Tschrutter i suradnika (251), a periferni učinak inzulina detemir u oba ispitivanja bio je jednak NPH inzulinu. Istraživanje je imalo za cilj provesti procjenu konzumacije hrane, pri čemu je ispitanicima osiguran standardni obrok 20 minuta nakon infuzije inzulina, a ponuđenu hranu su mogli slobodno konzumirati ad libitum sljedećih 50 minuta. U ispitanika koji su primali inzulin detemir na EEG-u je zabilježena značajnija promjena potencijala (negativan pomak) u usporedbi sa skupinom ispitanika koji su primali humani inzulin ($p = 0,04$), unatoč sličnim serumskim koncentracijama inzulina, kao i sličnim razinama hormona (leptina, glukagona, kortizola). U ispitanika na inzulinu detemir registrirana je značajno manja ingestija hrane, otprilike 300 kcal ($1559,79 \pm 138,72$ kcal s humanim inzulinom vs. $1256,78 \pm 82,41$ kcal s inzulinom detemir; $p = 0,04$). Periferni učinci bili su usporedivi u obje ispitivane skupine, što govori u prilog da sistemski medijatori nisu uzrok smanjenog kalorijskog unosa (227).

Van Golen i suradnici (256) proveli su randomizirano unakrsno istraživanje tijekom 12 tjedana u osoba s tipom 2 šećerne bolesti, uspoređujući učinak bazal-bolus terapijskog režima s

inzulinom detemir naspram inzulina NPH (inzulin aspart je primijenjen kao prandijalni inzulin) na moždane regije koje su uključene u regulaciju apetita. Primjenom pozitronske emisijske tomografije (PET) mjereno je moždani protok krvi te moždani metabolizam glukoze. Na kraju ispitivanja, terapijom inzulinom detemir postignuto je smanjenje tjelesne mase od 0,7 kg, dok je terapija inzulinom NPH dovela do porasta tjelesne mase od 0,6 kg ($p = 0,02$). S druge strane vrijednosti HbA1c (7,4%), potrebna dnevna doza inzulina (bazalni inzulin 25,9 - 26,5 IU/dnevno), pojavnost hiperglikemijskih i hipoglikemijskih događaja bile su podjednake u obje skupine. Moždani krvni protok mjereno u mirovanju i natašte bio je značajno viši uz inzulin detemir u većini moždanih regija koje sudjeluju u regulaciji apetita u usporedbi s inzulinom NPH (primjerice lijeva insula: $0,40 \pm 0,07$ (inzulin NPH) vs. $0,44 \pm 0,09$ (inzulin detemir) ml/cm³/min ($p = 0,04$); desni talamus: $0,38 \pm 0,06$ (inzulin NPH) vs. $0,43 \pm 0,08$ (inzulin detemir) ml/cm³/min ($p = 0,04$)). Isti je rezultat dobiven i nakon prilagodbe s obzirom na HbA1c, razinu glikemije i inzulina. U navedenom ispitivanju, u regijama koje sudjeluju u regulaciji apetita, nije ustanovljena razlika vezana uz moždani metabolizam glukoze. Iako je teško odrediti je li povećanje moždanog krvnog protoka uzrok ili posljedica zabilježenog smanjenja tjelesne mase primjenom inzulina detemir, ranijim je studijama istaknuto da je smanjenje moždanog krvnog protoka udruženo s porastom tjelesne mase (268, 269). Međutim, studija u kojoj se koristio hiperinzulinemički–euglikemijski klamp inzulina nije imao učinak na moždani krvni protok pri usporedbi zdravih ispitanika i ispitanika s poremećajem podnošljivosti glukoze (270).

U nastavku istraživanja, Van Golen i suradnici (257) ispitivali su učinak detemir inzulina procjenjujući hranom posredovanu aktivaciju moždanih regija uključenih u regulaciju apetita. U spomenutoj studiji koristili su funkcionalnu magnetsku rezonanciju (fMRI) s ciljem prikaza aktivacije moždanih regija uključenih u motivacijske procese, procese nagrade i kognitivne kontrole u odgovoru na hranu prikazanu na slikama. Ranije fMRI studije su pokazale da u moždanim regijama odgovornim za motivaciju, sustav nagrade i kognitivnu kontrolu kod pretilih ispitanika dolazi do hiperaktivacije spomenutih moždanih regija (271) te da odgovor na slike koje prikazuju hranu bogatu kalorijama može biti prediktor porasta tjelesne mase (272). Rezultati Van Golen i suradnika (257) govore u prilog smanjenja tjelesne mase uz inzulin detemir (0,7 kg) i povećanja tjelesne mase uz inzulin NPH (0,5 kg; $p = 0,007$), s usporedivim učinkom na HbA1c, uz usporedive doze inzulina, kao i usporedivom pojavnosti hiperglikemijskih i hipoglikemijskih događaja. Primjena inzulina detemir rezultirala je značajno manjom obostranom aktivacijom tijekom prikazivanja slika s i bez hrane u područjima insula, moždane regije odgo-

vornom za procesuiranje odabira hrane ($p < 0,05$). U obje insule fMRI signal uz inzulin NPH pozitivno korelira s promjenom tjelesne mase, čime se nameće razmišljanje da inzulin NPH povećava hranom posredovanu moždanu aktivnost, promovirajući porast tjelesne mase, dok uz inzulin detemir nije zabilježeno povećanje moždane aktivnosti tih regija (257).

Rezultati prikazanih studija podupiru hipotezu povoljnog djelovanja inzulina detemir na promjenu tjelesne mase, direktnim ili indirektnim djelovanjem na SŽS. Primjenom različitih tehnika oslikavanja mozga kao što su EEG, fMRI i PET u pretkliničkim ili kliničkim modelima uz primjenu inzulina detemir u usporedbi s humanim inzulinom, registrirano je očigledno povećanje aktivnosti SŽS, no nije pokazana razlika u perifernom metabolizmu (227, 256, 273). Još jedan mogući mehanizam kojim inzulin detemir ostvaruje učinak u SŽS je posredstvom vezivanja za albumin s posljedičnim aktivnim transportom kroz krvno-moždanu barijeru, uz postizanje više koncentracije u moždanom tkivu (227, 256, 273).

Uzimajući u obzir da inzulin detemir postiže kontrolu glikemije usporedivo s drugim dugodjelujućim inzulinskim pripravcima, pri čemu nije udružen s porastom tjelesne mase koji se bilježi uz druge bazalne inzuline, kao i činjenicu da inzulinska signalizacija u mozgu djeluje katabolički smanjujući unos hrane, Begg i suradnici (274) su postavili hipotezu da je inzulin detemir povezan s manjim porastom tjelesne mase u odnosu na druge bazalne inzuline zbog povećanog transporta u središnji živčani sustav uz povećano kataboličko djelovanje unutar mozga. Istraživanje su proveli na životinjskim modelima (štakora i miševa) pri čemu su intraperitonealno injicirani inzulin NPH i inzulin detemir te su pratili koncentraciju inzulina u cerebrospinalnom likvoru. U skupini kojoj je injiciran inzulin detemir vršna koncentracija inzulina u cerebrospinalnom likvoru zabilježena je ranije uspoređujući s inzulinom NPH, a zapaženo je i dulje trajanje povišenih koncentracija. Prilikom primjene inzulina detemir i inzulina NPH u treći moždani ventrikul, u obje skupine zabilježeno je smanjenje unosa hrane uz smanjenje tjelesne mase nakon 24 sata, dok je nakon 48 sati u skupini kojoj je primijenjen inzulin detemir zabilježeno smanjenje unosa hrane i smanjenje tjelesne mase uspoređujući sa skupinom kojoj je primijenjen inzulin NPH. Uspoređujući inzulin detemir s inzulinom glargin u istim životinjskim modelima, primjena inzulina detemir rezultirala je u duljem porastu koncentracije inzulina u cerebrospinalnoj tekućini, unatoč kraćem poluvijeku u plazmi.

Prikazane studije nedvojbeno govore u prilog povećanja aktivnosti SŽS primjenom inzulina detemir te mogućoj povezanosti s povoljnim učinkom na tjelesnu masu. No, paralelno su provedene kliničke studije koje ukazuju i na relativno izraženije hepatoselektivno djelovanje

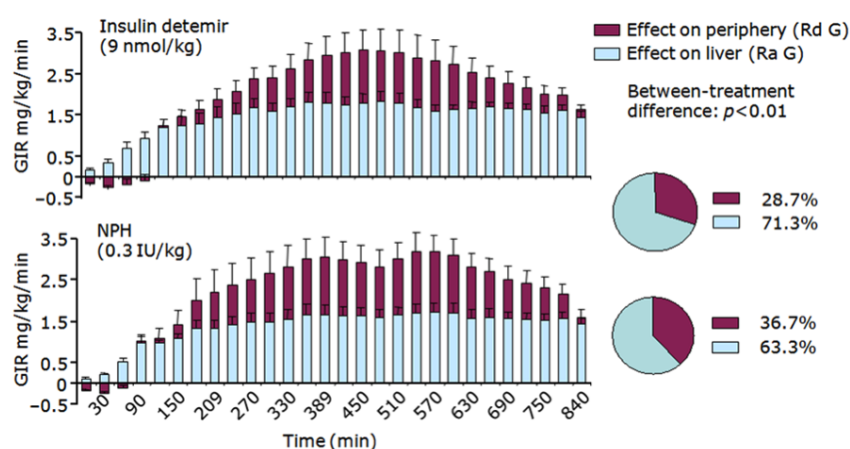
u odnosu na periferni učinak inzulina detemir u usporedbi s humanim inzulinima (Slika 1.5) (275, 276) ili inzulinom glargin (277).

U fiziološkim uvjetima najveći dio inzulina izlučenog iz β -stanica gušterače odlazi u portalnu cirkulaciju i jetru (278). Stoga je uobičajeno da su hepatociti izloženi tri do četiri puta većoj koncentraciji inzulina u odnosu na periferna tkiva poput mišića ili masnog tkiva. U farmakološkim uvjetima u oboljelih od šećerne bolesti egzogeni inzulin se primijenjuje subkutano te ravnomjerno odlazi na periferiju i u jetru, pri čemu se gubi normalni portalno/sistemijski gradijent inzulina te nastaje situacija u kojoj je jetra relativno hipoinzulinizirana, a periferna tkiva hiperinzulinizirana, rezultirajući povećanjem unosa glukoze u periferiju i povećanjem lipogeneze uz smanjenje lipolize. Navedeno pridonosi porastu tjelesne mase koja je tipično udružena uz primjenu egzogenog inzulina (279).

Za razliku od sistemske cirkulacije gdje je vaskularni endotel nepropusan za molekule inzulina, portalna cirkulacija u jetri sastoji se od mreže sinusoidalnih kapilara s velikim porama. Stoga se pretpostavilo da velike molekule inzulinskih analoga mogu lakše doprijeti do jetre, kroz pore portalnih sinusoidalnih kapilara, a ujedno imati manji učinak na periferiji (258). Inzulin detemir zbog svoje veličine može pridonijeti obnovi portalno-perifernog inzulinskog gradijenta (258).

Dvije su studije nedvojbeno dokazale da inzulin detemir zaista ima veći relativni učinak na jetru, a manji na razini periferije u vidu unosa glukoze, u usporedbi s inzulinom NPH. Rezultati ovih studija govore u prilog djelomične obnove fiziološkog portalno-perifernog inzulinskog gradijenta primjenom inzulina detemir (275, 276).

Nedavno objavljeni rezultati studije u zdravih ispitanika, primjenom novog bazalnog inzu-



Slika 1.5: Usporedba hepatoselektivnosti inzulina detemir i NPH inzulina (Preuzeto iz Hordern i sur. (275)).

linskog analoga velike molekule (inzulin peglispro) ukazuju na veći afinitet inzulina peglispro prema djelovanju u jetri u odnosu na periferno djelovanje (280). Inicijalni rezultati daju naslutiti da inzulin peglispro dovodi do manjeg porasta tjelesne mase poput inzulina detemir, što dodatno govori u prilog važnosti hepatoselektivnosti kao mogućeg mehanizma povoljnog djelovanja na tjelesnu masu (280).

Usporedba inzulina peglispro je provedena s inzulinom glargin, u ispitivanju trajanja 52 tjedna, u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, nezadovoljavajuće reguliranih primjenom oralnih hipoglikemika. Inzulin peglispro je u navedenom kliničkom ispitivanju pokazao superiornost vezanu uz redukciju HbA1c u usporedbi s inzulinom glargin, uz veći postotak bolesnika koji su postigli ciljanu razinu HbA1c, kao i manju pojavnost noćnih hipoglikemija, no bez poboljšanja vezanih uz ukupnu pojavnost hipoglikemijskih događaja (281). U skupini bolesnika koji su primali inzulin peglispro zabilježena je viša razina triglicerida te viša razina aminotransferaza uz češću pojavnost reakcija na mjestu injiciranja (281). Upravo zbog poveznice s induciranjem jetrene steatoze inzulin peglispro je povučen iz programa daljnjih kliničkih ispitivanja.

U ispitivanju provedenom na životinjskom modelu (dijabetičkom modelu pretilih štakora) primjena inzulina detemir rezultirala je manjim porastom masnog tkiva u usporedbi s inzulinom glargin i inzulinom NPH (282), dok se u drugoj studiji provedenoj na istom životinjskom modelu pokazalo da inzulin detemir povisuje razinu adiponektina više nego inzulin NPH (283). Naime, poznato je da je razina adiponektina smanjena u adipozitetu te da su više razine adiponektina udružene sa smanjenjem tjelesne mase i razvojem anoreksije (284). Adiponektin i leptin podrijetlom su iz masnog tkiva te imaju utjecaj na unos hrane, inzulinsku rezistenciju i lipolizu (285, 286). Usporedba djelovanja inzulina detemir i inzulina NPH na 3T3-L1 preadipocite ukazala je na povezanost inzulina NPH i klonalne ekspanzije preadipocita, što nije uočeno uz inzulin detemir, koji pokazuje manji adipogeni učinak u odnosu na inzulin NPH (287).

Retencija tekućine je postavljena kao mogući uzrok povećanja tjelesne mase uzrokovanog inzulinskom terapijom. U prilog retenciji tekućine kao uzroku povećanja tjelesne mase govori inzulinom potaknuta tubularna resorpcija natrija, povećanje hiperfiltracije s posljedičnim povećanjem volumena u osoba sa šećernom bolešću (288). No, s obzirom na odliku inzulina detemir i vezivanje na albumin, pretpostaviti je da će inzulin detemir spriječiti uobičajeno inzulinom inducirano smanjenje glomerularne filtracije, a time i smanjiti porast tjelesne mase.

Hendriksen i suradnici (259) proveli su istraživanje usporedbe učinka inzulina detemir i NPH na urinarno izlučivanje natrija, tjelesnu masu i izvanstanični volumen. U skupini boles-

nika liječenih inzulinom detemir zabilježeno je smanjenje tjelesne mase od 0,8 kg u usporedbi s inzulinom NPH ($p < 0,01$), bez značajne razlike izvanstaničnog volumena. Autori su istaknuli da se promjena u tjelesnoj masi uz inzulin detemir uočila unutar prvih tjedan dana od početka ispitivanja ($p < 0,001$), a promjena tjelesne mase bila je udružena s prolaznim i neznačajnim porastom urinarnog izlučivanja natrija. Temeljeno na dosadašnjim spoznajama, hipoteza o retencija tekućine vrlo vjerojatno ne predstavlja značajan čimbenik u smanjenom porastu tjelesne mase uz inzulin detemir.

S obzirom na to da mehanizmi koji su u podlozi povoljnog djelovanja inzulina detemir na tjelesnu masu u odnosu na ostale bazalne inzuline nisu u potpunosti razjašnjeni, pretpostaviti je da je ono vjerojatnije posljedica kombinacije spomenutih mehanizama, nego rezultat samo jednog mehanizma. Prema tome, sposobnost vezivanja na albumin, regulacija sitosti izravnim djelovanjem na SŽS, indirektno djelovanje na SŽS posredstvom perifernih medijatora i/ili putem obnove portalno-perifernog inzulinskog gradijenta, uz povoljan učinak na adipocite predstavlja moguću podlogu povoljnog djelovanja inzulina detemir na tjelesnu masu, povrh djelovanja na regulaciju glikemije (289).

S obzirom na to da značajan postotak osoba oboljelih od šećerne bolesti unatoč primjeni intenziviranog inzulinskog liječenja ne postiže ciljnu glikemiju, pretpostaviti je da dodatni genetički mehanizmi utječu na glukoregulaciju, a posebice bi zanimljivo bilo ustanoviti utjecaj čimbenika povezanih sa SŽS-om u postizanju i održavanju euglikemije.

Hipoteza

Polimorfizmi gena za *COMT* (Val108/158Met) i *DBH* (-1021C/T) povezani su s promjenama ITM-a i s glukoregulacijom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenih inzulinskim analogom detemir.

Veća učestalost CC genotipa i C alela *DBH* (-1021C/T) i veća učestalost Val/Val genotipa i Val alela *COMT* (Val108/158Met) očekuje se u bolesnika s porastom ITM-a i razinom hemoglobina A1c > 7% u odnosu na skupinu bolesnika bez porasta ITM-a i s razinom hemoglobina A1c < 7%.

Opći cilj istraživanja

Istražiti povezanost genotipa i alela *COMT* Val108/158Met i *DBH*-1021C/T s postizanjem optimalne glukoregulacije i porastom indeksa tjelesne mase u bolesnika liječenih inzulinskim analogom detemir.

Specifični ciljevi istraživanja

Istražiti postoji li razlika u distribuciji genotipova i alela *COMT* Val108/158Met i *DBH*-1021C/T u bolesnika liječenih inzulinskim analogom detemir u odnosu na promjenu tjelesne mase.

Odrediti razlike u distribuciji genotipova i alela *COMT* Val108/158Met i *DBH*-1021C/T u bolesnika liječenih inzulinskim analogom detemir u odnosu na postizanje optimalne glukoregulacije određene koncentracijom glukoziliranog hemoglobina $A1c < 7\%$.

Istražiti razlike u dozi inzulina potrebnog za postizanje optimalne glukoregulacije u ovisnosti o polimorfizmima *COMT* Val108/158Met i *DBH*-1021C/T.

Ispitanici i metode

5.1 Ispitanici sa šećernom bolešću tipa 2 i kontrolna skupina

Opservacijsko monocentrično istraživanje u trajanju od 52 tjedna provedeno je na Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i metaboličke poremećaje “Vuk Vrhovac” Klinička bolnica Merkur, Zagreb.

Klinička mjerenja su provedena na Sveučilišnoj klinici Vuk Vrhovac, KB Merkur, Zagreb, dok su HbA1c, glukoza i lipidni parametri određeni na Zavodu za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu Kliničke bolnice Merkur.

Ekstrakcija DNA provedena je na Odjelu za funkcionalnu genomiku, Centar za translacijska i klinička istraživanja, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu. Postupak genotipizacije je proveden na Zavodu za molekularnu medicinu, Instituta Rudjer Bošković, Zagreb.

U istraživanje je uključeno 185 bolesnika (70 muškaraca, 115 žena) sa šećernom bolešću tipa 2, životne dobi od 20 do 85 godina, s nezadovoljavajućom regulacijom šećerne bolesti (HbA1c u rasponu 6,0% do 14,0%) koji su bili liječeni primjenom predmiješanih inzulinskih analoga te 156 (52 muškarca, 104 žena) zdravih ispitanika. Svi ispitanici uključeni u istraživanje bili su bijelci hrvatskog podrijetla.

Svi sudionici istraživanja potpisali su informirani pristanak, nakon što su im detaljno, na njima razumljiv način, objašnjeni ciljevi i postupci tijekom istraživanja. Provedba ovog istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te Etičko povjerenstva Kliničke bolnice Merkur, Zagreb. Sve procedure i postupci u ovom istraživanju provedeni su uz punu suradnju i razumijevanje od strane ispitanika te su provedeni sukladno etičkim standardima Helsinške Deklaracije.

5.1.1 Uključni kriteriji sudjelovanja u istraživanju

U istraživanje su bili uključeni bolesnici koji ispunjavaju navedene kriterije:

- osobe s dijagnosticiranim tipom 2 šećerne bolesti;
- životne dobi između 20 i 85 godina života;
- na terapiji bazalnim inzulinom detemir jednom dnevno, uz prandijalni inzulin aspart neposredno prije glavnih obroka;
- oboljeli koji su prije uvođenja inzulina detemir i aspart liječeni predmiješanim inzulinskim analogima, a zbog nemogućnosti postizanja optimalne glukoregulacije prevedeni na terapiju inzulinom detemir i aspart;
- prethodno u terapiju uvedeni detemir i aspart inzulin umjesto predmiješanih inzulinskih analoga (klinički i laboratorijski podaci preuzeti iz baze Crodiab- primjenjeni kao parametri početka istraživanja);
- metformin u maksimalno podnošljivoj dozi (max. 3 grama dnevno), ako ne postoje kontraindikacije za primjenu;
- hemoglobin A1c u rasponu 6 do 14%.

5.1.2 Isključni kriteriji sudjelovanja u istraživanju

U istraživanje nisu bili uključeni bolesnici s tipom 2 šećerne bolesti koji ispunjavaju jedan od sljedećih kriterija:

- psihijatrijski poremećaji poput shizofrenije, bipolarnog poremećaja, shizoafektivnog poremećaja, anksioznosti;
- klinički značajna gastropareza;
- zatajenje bubrežne funkcije;
- kronični pankreatitis;
- ozbiljan poremećaj jetre s portalnom hipertenzijom ili cirozom jetre;
- upalna bolest crijeva (Crohnova bolest, ulcerozni colitis);
- neregulirana hipotireoza ili hipertireoza;
- verificirana maligna bolest;
- osobe podvrgnute barijatrijskoj kirurgiji;
- pretilost uzrokovana drugim endokrinološkim poremećajima (primjerice Sy. Cushing, sindrom policističnih ovarija);

- poznata ovisnost o alkoholu ili opojnim sredstvima;
- intenzivna aerobna aktivnost (poput trčanja u trajanju duljem od 60 minuta, dva ili više puta tjedno na redovitoj osnovi u posljednja 3 mjeseca);
- primjena dodataka prehrani koji smanjuju apetit ili konzumacija nadomjestaka prehrani (poput Glucerna SR);
- dnevna konzumacija više od četiri šalice kave ili crnog čaja;
- dugotrajna primjena kortikosteroida.

Nakon provedenog postupka probira i randomizacije bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, predmiješani inzulinski analozi zamijenjeni su s tri dnevne doze inzulina aspart primijenjenog prije glavnih obroka (doručak, ručak, večera) uz jednu dnevnu dozu inzulina detemir primijenjenog u vrijeme prije spavanja, tj. u 22h. Bolesnici uključeni u istraživanje praćeni su tijekom 52 tjedna. Ako nije bilo kontraindikacije za primjenom metformina, liječenje metforminom je nastavljeno. Prilagodba doze inzulina detemir i inzulina aspart provodila se na temelju rezultata samomjerenja glikemije natašte kao i vrijednosti glikemija preprandijalno te postprandijalno (2h iza glavnih obroka) kao i na temelju razine postignutog HbA1c.

Svi uključeni bolesnici bili su educirani te su upoznati s načinom planiranja obroka, provedbom planirane fizičke aktivnosti (sukladno njihovim tjelesnim mogućnostima, uzimajući u obzir zdravstveno stanje i životnu dob), važnošću provedbe samomjerenja glikemija najmanje 4 puta dnevno, kao i načinom prilagodbe doze inzulina, a sve sukladno smjernicama Američkog udruženja dijabetologa (290).

Svi podaci potrebni za istraživanje preuzeti su iz medicinske baze podataka CRODIAB.

5.2 Klinička mjerenja

Sva mjerenja provedena su ujutro u stanju natašte, a provodila su ih uvijek isti liječnik i medicinska sestra uključeni u provedbu istraživanja. Mjerenja su provedena na početku pri uključivanju u studiju (za osobe oboljele od šećerne bolesti tipa 2 te zdrave ispitanike) te nakon 52 tjedna (samo za osobe oboljele od šećerne bolesti tip 2). Tjelesna masa je izmjerena putem digitalne vage te izražena u kilogramima (kg). Tjelesna visina određena je pomoću antropometra te izražena u centimetrima (cm). Indeks tjelesne mase (ITM) je izračunat na temelju tjelesne visine i tjelesne mase te iskazan kao kilogrami po kvadratnom metru (kg/m^2). Krvni tlak je mjeren na desnoj ruci, nakon odmora ispitanika tijekom 10 minutnog sjedenja, pomoću živinog

manometra te iskazan u milimetrima žive (mmHg). Uzorci venske krvi uzeti su za provedbu biokemijskih pretraga, određivanja lipidnih parametara i HbA1c na početku istraživanja te nakon 52 tjedna praćenja. Krvni uzorci za izolaciju DNK te određivanje genskih polimorfizama *DBH* i *COMT* gena uzeti su na kraju razdoblja praćenja, iz uzorka pune krvi sakupljene u epruvetu od 7 ml s EDTA (etilendiamintetraoctena kiselina).

HbA1c je određivan spektrofotometrijski metodom turbidimetrijskom imunoinhibicijom uređajem Olympus AU600 (Beckman Coulter, USA).

Glukoza, kolesterol i trigliceridi u serumu određivani su enzimatskom kolorimetrijskom metodom.

5.3 Molekularna genetska analiza

Metoda molekularno genetske analize započinje izolacijom molekula DNK iz pune krvi primjenom DNeasy Blood and Tissue Kit (Qiagen, Chatsworth, CA) prema naputku proizvođača. *COMT* Val108/158Met (rs4680) i *DBH*-1021C/T (rs1611115) polimorfizmi su određeni pomoću ABI Prism 7300 Real time PCR sustava (Applied Biosystems, Foster City, California, USA), sukladno procedurama koje je naveo proizvođač. Korišteni su kitovi TaqMan® Drug Metabolism Genotyping Assay C_25746809_50 za *COMT* i TaqMan® SNP Genotyping Assay C_2535786_10 za *DBH* (Applied Biosystems, Foster City, California, USA).

Svi postupci genotipiziranja su učinjeni slijepo u odnosu na kliničke podatke. S ciljem kontrole kvalitete analiza dobivenih genotipizacijom, 5% od ukupnog broja uzoraka je ponovno genotipiziran.

5.4 Statistička analiza podataka

U analizi je za sve relevantne podatke najprije prikazana deskriptivna statistika. Prije analize bilo koje kontinuirane varijable proveden je Kolmogorov Smirnovljev test za testiranje normalnosti distribucije te su se ovisno o determiniranoj distribuciji koristile srednje vrijednosti \pm standardna devijacija (SD) ili medijan. Za evaluaciju i statističku obradu podataka korišten je statistički program Sigma Stat (Jandell Scientific Corp. San Raphael, California, USA), a za grafički prikaz rezultata program Statistica. Kliničke vrijednosti na početku istraživanja s onima nakon 52 tjedna uspoređivane su Wilcoxon Signed Rank testom. Za usporedbu početnih vrijednosti mjerenih u ispitanika oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 i zdravih ispitanika korišten

je Mann-Whitney Rank Sum test. Podjelom ispitanika na više skupina, ovisno o promjeni tjelesne mase, njihove međusobne vrijednosti su uspoređivane Mann-Whitney Rank Sum testom, a promjena unutar pojedine skupine od početka do kraja istraživanja Wilcoxon Signed Rank testom.

Prije statističke analize genotipova, genetička ravnoteža *COMT* i *DBH* alela evaluirana je Hardy-Weinbergovim principom. Razlika frekvencija pojedinih genotipova analizirana je Hi-kvadrat testom. Vrijednosti pojedinih kliničkih vrijednosti između različitih genotipova uspoređivane su Kruskal Wallis ANOVA on Ranks testom, Mann-Whitney Rank Sum testom te t-testom ovisno o broju uspoređivanih skupina te normalnosti distribucije podataka.

U svim testovima upotrijebljena je konvencionalna razina statističke značajnosti od $p < 0,05$.

Rezultati

6.1 Demografski podaci

Ukupno 185 bolesnika oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti (70 muškaraca, 115 žena) te 156 zdravih ispitanika kao kontrolne skupine (52 muškarca, 104 žene) je uključeno u statističku analizu. Demografski podaci za bolesnike s tipom 2 šećerne bolesti prikazani su u Tablici 6.1.

Srednja životna dob bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 iznosila je $67,1 \pm 8,01$ godina, srednjeg trajanja šećerne bolesti $16,1 \pm 5,9$ godina. Srednja životna dob zdravih ispitanika iznosila je $44,1 \pm 11,6$ godina. Bolesnici s tipom 2 šećerne bolesti liječeni su primjenom predmiješanih inzulinskih analoga u trajanju $5,7 \pm 2,8$ godina (vrijeme od trenutka uvođenja predmiješanih inzulinskih analoga u liječenje, do trenutka uključivanja u ovo istraživanje), a srednja dnevna doza predmiješanog inzulinskog analoga u trenutku uključivanja u istraživanje iznosila je 0,72 jedinica/kg (Tablica 6.1).

Analizom populacije bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 uključenih u istraživanje značajna je razlika utvrđena u vrijednosti HbA1c (8,58% vs. 7,78%, $p < 0,001$; Wilcoxon Signed Rank Test) (Slika 6.1) i razine glikemije (11,74 mmol/l vs. 8,73 mmol/l, $p < 0,001$; Wilcoxon Signed Rank Test) (Slika 6.2) na kraju istraživanja u usporedbi s početnim vrijednostima. Na kraju istraživanja 28,1% bolesnika na intenziviranom inzulinskom režimu liječenja postiglo je zadovoljavajuću glukoregulaciju uz HbA1c $< 7,0\%$.

Navedeni rezultati postignuti su uz srednju dozu inzulina aspart od 0,44 jedinice/kg te uz srednju dozu inzulina detemir 0,41 jedinice/kg.

Analizirajući cijelu ispitivanu skupinu bolesnika, ali i analizirajući unutar istog spola, na kraju praćenja nije postignuto značajno smanjenje ITM-a ($p > 0,05$; Mann-Whitney Rank Sum Test).

Očekivano, značajna je razlika bila u vrijednostima ITM-a između bolesnika sa šećernom

bolešću ($30,03 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$) i kontrolne skupine ($26,39 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$) te razine glukoze natašte u bolesnika sa šećernom bolešću ($11,75 \pm 7,8 \text{ mmol/l}$) i kontrolne skupine ($5,16 \pm 0,5 \text{ mmol/l}$), ($p < 0,001$, Mann-Whitney Rank Sum Test).

6.2 Promjena tjelesne mase tijekom istraživanja

Na temelju razlika u promjeni tjelesne mase kao odgovoru na uvođenje inzulina detemir u terapiju, bolesnike smo podijelili u tri skupine:

1. skupina bolesnika koji su uz inzulin detemir povećali tjelesnu masu na kraju istraživanja;
2. skupina bolesnika bez promjene tjelesne mase na kraju istraživanja;
3. skupina bolesnika u kojih je uslijedilo smanjenje tjelesne mase na kraju istraživanja.

Nakon perioda praćenja od 52 tjedna smanjenje tjelesne mase ($3,4 \pm 3,2 \text{ kg}$) je zabilježeno u 73 bolesnika (39,5%); skupinu bez promjene tjelesne mase činilo je 52 bolesnika (28,1%); dok je u skupini s povećanjem tjelesne mase bilo 60 bolesnika (32,4%), uz porast tjelesne mase u iznosu od $3,3 \pm 2,2 \text{ kg}$ (Slika 6.3).

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da su promjena tjelesne mase i početna vrijednost ITM-a obrnuto proporcionalno povezani. Naime, skupina bolesnika u kojoj je zabilježeno smanjenje tjelesne mase imala je najviši početni ITM ($31,2 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$), dok je skupina bolesnika u kojoj je nakon 52 tjedna praćenja uslijedilo povećanje tjelesne mase imala početno najnižu razinu ITM-a ($29,1 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$) (Slika 6.4). Razlika ITM-a između te dvije podskupine bolesnika uključenih u istraživanje bila je statistički značajna ($p < 0,05$; Mann Whitney Rank Sum Test).

U cilju dobivanja uvida u povezanost početnog ITM-a sa smanjenjem HbA1c, bolesnike smo podijelili u četiri skupine prema početnoj vrijednosti ITM-a: $\text{ITM} < 25 \text{ kg/m}^2$, $\text{ITM} \geq 25$ i $< 27 \text{ kg/m}^2$, $\text{ITM} \geq 27$ i $< 31 \text{ kg/m}^2$, $\text{ITM} \geq 31 \text{ kg/m}^2$. Rezultati analize su pokazali da je promjena razine HbA1c bila značajna u sve četiri podskupine (Slika 6.5).

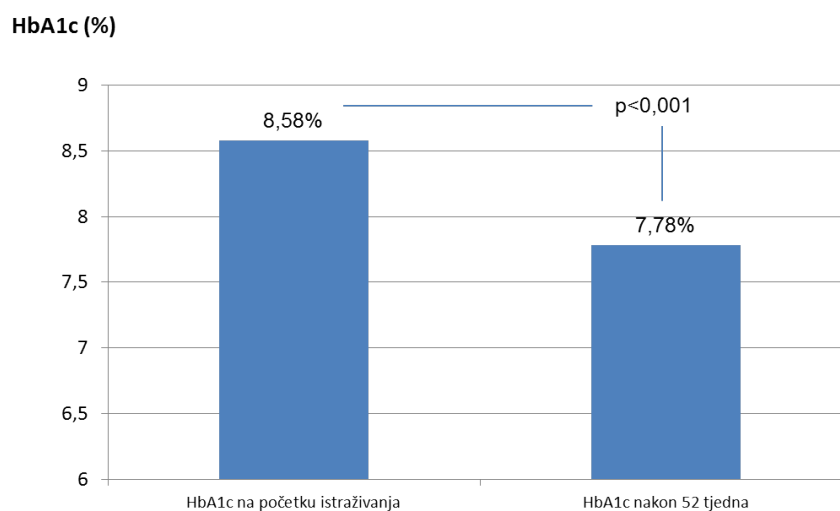
U skupini bolesnika s najnižim indeksom tjelesne mase ($\text{ITM} < 25 \text{ kg/m}^2$) značajno manja doza inzulina detemir je bila potrebna za postizanje zadovoljavajuće glukoregulacije ($\text{BMI} < 25$) ($p < 0,001$ Mann-Whitney Rank Sum Test) (Slika 6.6).

Analizom nije ustanovljena značajna razlika u promjeni ITM-a na kraju istraživanja u odnosu na početnu vrijednost u skupini bolesnika s $\text{ITM} < 31 \text{ kg/m}^2$ (na početku istraživanja $27,5 \pm 2,46 \text{ kg/m}^2$ u odnosu na kraj istraživanja $27,6 \pm 2,46 \text{ kg/m}^2$), no ustanovljena je značajna

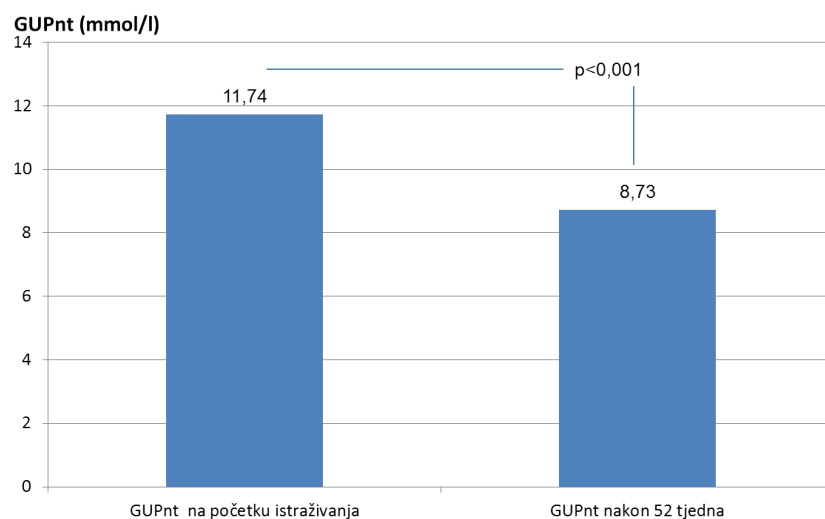
Tablica 6.1: Demografski podaci za bolesnike sa šećernom bolešću tipa 2.

Varijabla	N	Deskriptivna statistika			
		Srednja vrijednost	Minimum	Maksimum	SD
Dob (godina)	185	67,11	43,00	85,00	8,01
TM (kg) - na početku istraživanja	185	84,13	54,00	128,00	13,94
TM (kg) nakon 52 tjedna	185	83,88	55,00	120,00	13,35
ITM (kg/m ²) - na početku istraživanja	185	30,32	20,66	52,60	4,60
ITM (kg/m ²) - nakon 52 tjedna	185	30,23	22,55	47,26	4,33
HbA1c (%) - na početku istraživanja	185	8,58	6,20	12,80	1,02
HbA1c (%) - nakon 52 tjedna	185	7,78	5,10	11,90	1,11
GUPnt (mmol/L) - na početku istraživanja	185	11,74	5,20	21,30	2,81
GUPnt (mmol/l) - nakon 52 tjedna	185	8,73	4,40	17,70	2,37
Doza Idet (jedinica/dnevno)	185	34,39	5,00	120,00	14,84
ŠBT2 trajanje (godina)	185	16,15	3,00	38,00	5,95
Doza predmiješanog inzulina (jedinica/dnevno)	185	60,51	22,00	180,00	22,44
Doza Idet po kilogramu TM (jedinica/kg/dnevno)	185	0,41	0,08	1,30	0,16

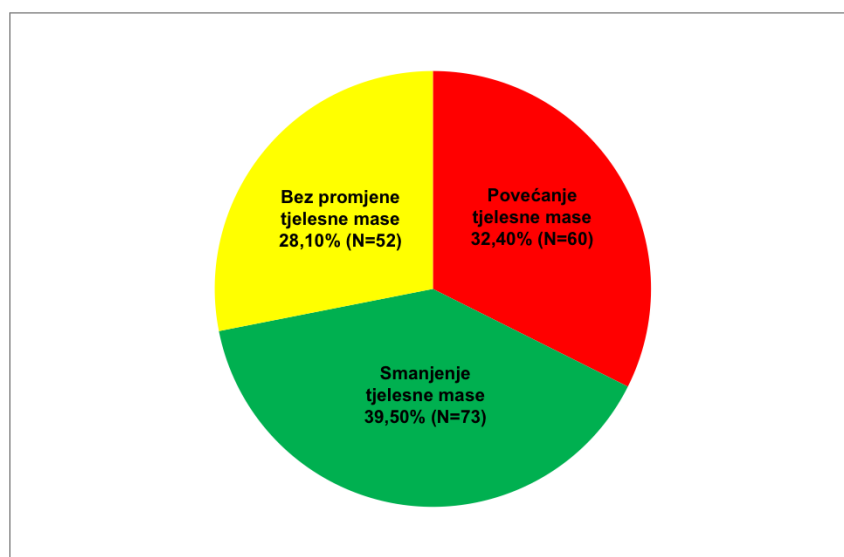
TM - tjelesna masa; ITM - indeks tjelesne mase; HbA1c - hemoglobin A1c; GUPnt - glukoza u plazmi natašte; Idet - inzulin detemir; ŠBT2 - šećerna bolest tipa 2; SD - standardna devijacija



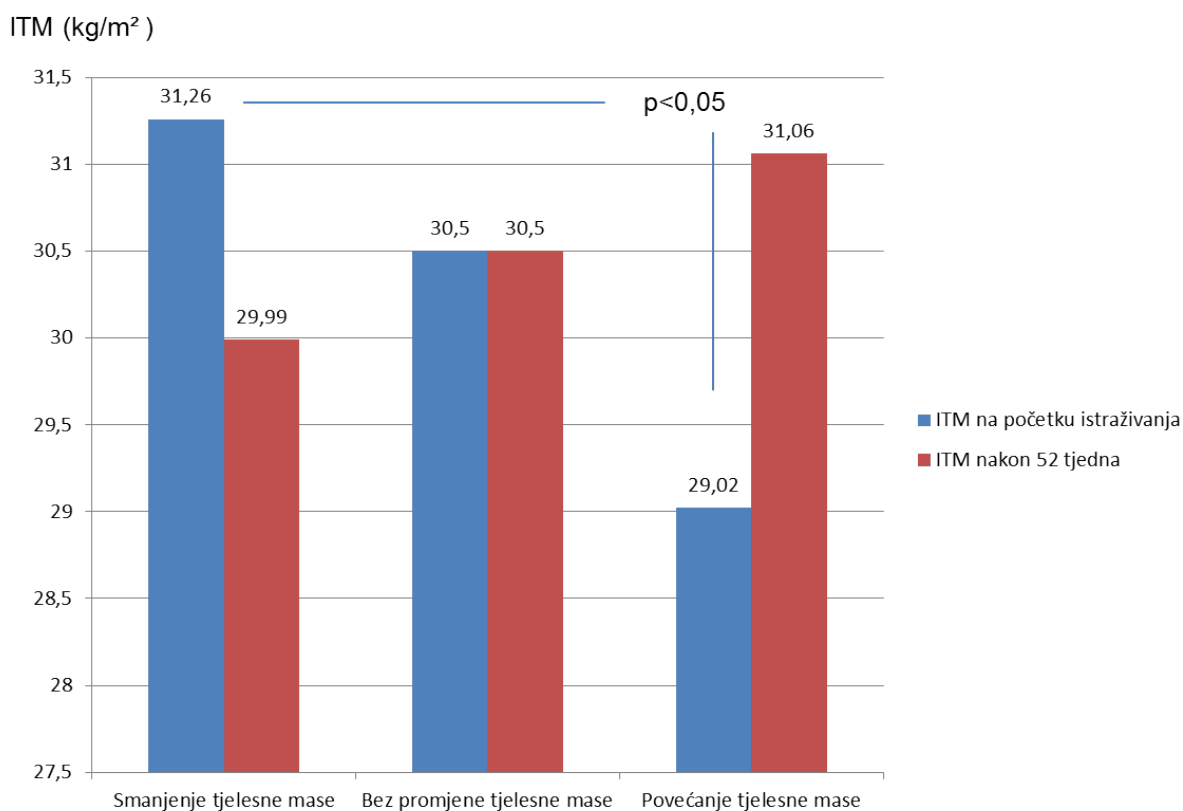
Slika 6.1: Promjena vrijednosti HbA1c (%) tijekom praćenja od 52 tjedna. (HbA1c - hemoglobin A1c)



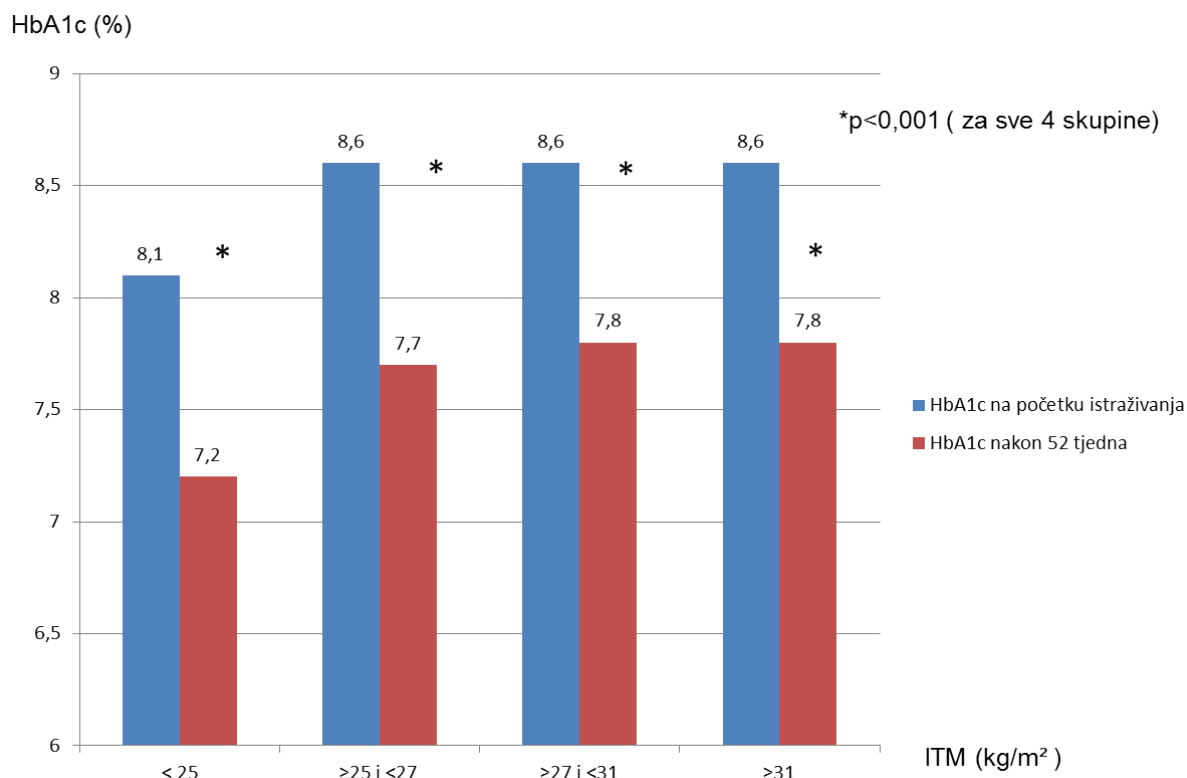
Slika 6.2: Promjena vrijednosti GUPnt (mmol/l) tijekom praćenja od 52 tjedna. (GUPnt - glukoza u plazmi natašte)



Slika 6.3: Promjena tjelesne mase koja je zamijećena nakon 52 tjedna primjene inzulina detemir.



Slika 6.4: Razlike u vrijednosti ITM-a na početku istraživanja s obzirom na promjenu tjelesne mase na kraju perioda od 52 tjedna praćenja. (ITM - indeks tjelesne mase)



Slika 6.5: Promjena HbA1c (%) u ovisnosti o ITM (ITM < 25 kg/m², ITM ≥ 25 i < 27 kg/m², ITM ≥ 27 i < 31 kg/m², ITM ≥ 31 kg/m²). (ITM - indeks tjelesne mase, HbA1c - hemoglobin A1c)

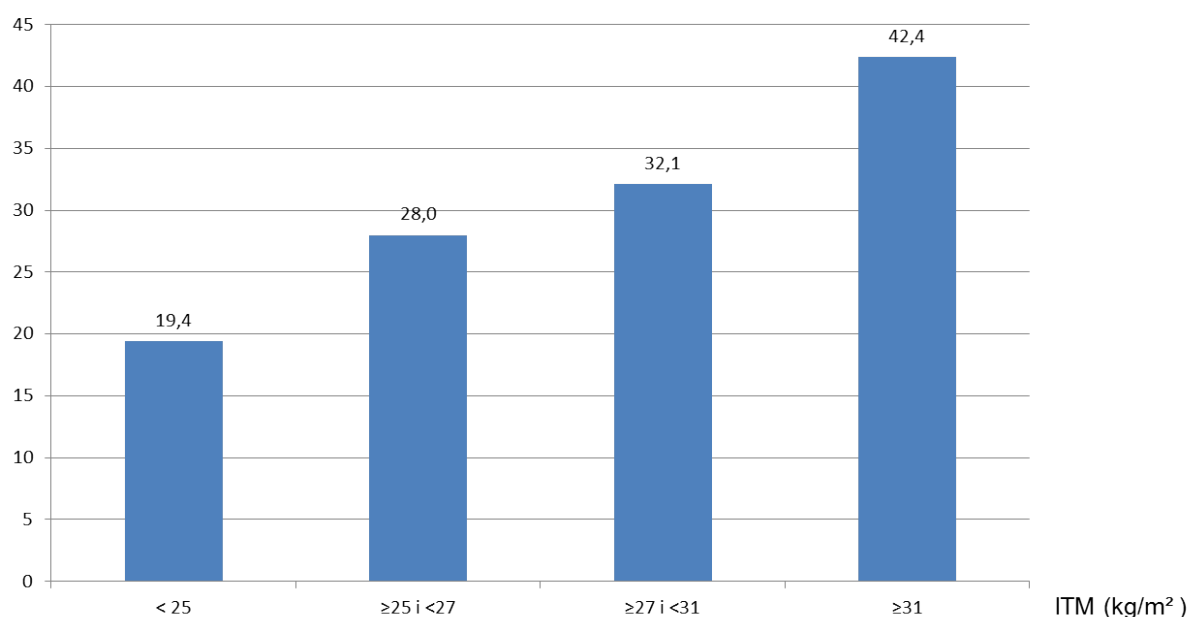
promjena indeksa tjelesne mase u skupini bolesnika s ITM ≥ 31 kg/m² (početni ITM 34,8 ± 3,59 kg/m², na kraju istraživanja ITM 34,4 ± 3,32 kg/m²) (p < 0,05, Wilcoxon Signed Rank Test).

6.3 Povezanost *COMT* Val108/158Met i *DBH*-1021C/T polimorfizama s kliničkim parametrima

Prije statističke analize genotipova genetička ravnoteža *COMT* i *DBH* alela evaluirana je Hardy-Weinbergovim principom, pri čemu nije ustanovljeno značajno odstupanje niti za polimorfizam *COMT* Val108/158Met genotipova ($\chi^2=1,6$, p=0,21) niti za polimorfizam *DBH*-1021C/T genotipova ($\chi^2=0,08$, p=0,78). Učestalost *COMT* Val108/158Met i *DBH*-1021C/T genotipova za sve uključene bolesnike s tipom 2 šećerne bolesti i ispitanike kontrolne skupine prikazana je u Tablici 6.2.

Između skupine zdravih ispitanika i oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 nije ustanovljena značajna razlika u učestalosti *COMT* Val108/158Met genotipova (p = 0,82) niti u učestalosti

Doza (jedinica dnevno)



Slika 6.6: Dnevna doza inzulina detemira (jedinica dnevno) po grupama s obzirom na ITM. (ITM - indeks tjelesne mase)

DBH-1021C/T genotipova ($p = 0,95$). Slična raspodjela učestalosti *COMT* Val108/158Met ($p = 0,93$) i *DBH-1021C/T* ($p = 0,59$) genotipova je ustanovljena kod muških zdravih ispitanika i muških bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti te između oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti ženskog spola i ispitanica kontrolne skupine *COMT* Val108/158Met ($p=0,65$) i *DBH-1021C/T* ($p=0,95$) (Tablica 6.2).

Kada smo bolesnike sa šećernom bolešću tipa 2 podijelili prema *COMT* Val108/158Met genotipu (nosioci AA genotipa, nosioci GA genotipa i nosioci GG genotipa) (Tablica 6.3) te prema *DBH-1021C/T* genotipu u nosioce CC genotipa, CT genotipa i nosioce TT genotipa (Tablica 6.4), nije nađena značajna razlika vrijednosti ITM-a, tjelesne mase, glukoze natašte ili HbA1c na početku istraživanja niti nakon 52 tjedna liječenja primjenom inzulina detemir.

Podjelom ispitanika kontrolne skupine u skupine prema *COMT* Val108/158Met genotipu (nosioci AA genotipa, nosioci GA genotipa i nosioci GG genotipa) i prema *DBH-1021C/T* genotipu (nosioci CC genotipa, nosioci CT genotipa, nosioci TT genotipa) također nije ustanovljena značajna razlika u vrijednosti ITM-a, tjelesnoj masi, razini glukoze natašte (Tablica 6.5).

Iako nije utvrđena značajna povezanost između polimorfizma *COMT* Val108/158Met i promjene ITM-a, glukoze natašte te HbA1c, bolesnici s tipom 2 šećerne bolesti dodatno su podijeljeni u dvije skupine. Skupinu koju su činili nosioci A alela *COMT* Val108/158Met (ispitanici

Tablica 6.2: Distribucija *COMT* Val108/158Met i *DBH*-1021C/T genotipova u ispitanika s tipom 2 šećerne bolesti i ispitanika kontrolne skupine te ispitanika podijeljenih prema spolu.

ŠBT2 / kontrolna skupina	AA	AG	GG	CC	CT	TT
ŠBT2	39 (21,1%)	101 (54,6%)	45 (24,3%)	113 (61,1%)	64 (34,6%)	8 (4,3%)
Kontrolna skupina	36 (23,1%)	80 (51,3%)	40 (25,6%)	94 (60,3%)	56 (35,9%)	6 (3,8%)
χ^2 test	$\chi^2=0,39$; df=2; p=0,82			$\chi^2=0,1$; df=2; p=0,95		
ŠBT2 žene	25 (21,7%)	61 (53,1%)	29 (25,2%)	68 (59,1%)	42 (36,5%)	5 (4,4%)
Kontrola-žene	27 (26%)	49 (47,1%)	28 (26,9%)	63 (60,6%)	36 (34,6%)	5 (4,8%)
χ^2 test	$\chi^2=0,85$; df=2; p=0,65			$\chi^2=0,1$; df=2; p=0,95		
ŠBT2 muškarci	14 (20%)	40 (57,1%)	16 (22,9%)	45 (64,3%)	22 (31,4%)	3 (4,28%)
Kontrola-muškarci	9 (17,3%)	31 (59,6%)	12 (23,1%)	31 (59,6%)	20 (38,5%)	1 (1,9%)
χ^2 test	$\chi^2=0,15$; df=2; p=0,93			$\chi^2=1,04$; df=2; p=0,59		

ŠBT2 - šećerna bolest tipa 2; χ^2 test - Chi square test

Tablica 6.3: Vrijednosti ITM-a, tjelesne mase, GUPnt i HbA1c osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 podijeljene u nosioce AA, AG i GG genotipova *COMT* Val108/158Met.

	Na početku istraživanja			Nakon 52 tjedna		
<i>COMT</i> Val108/158Met genotip	AA	AG	GG	AA	AG	GG
ITM (kg/m ²)	29,41	30,04	30,08	29,41	30,10	29,39
Kruskal Wallis ANOVA on Ranks	H=0,11; df=2; p=0,95			H=0,0363; df=2; p=0,98		
TM (kg)	85,00	82,00	84,00	84,00	83,00	82,00
Kruskal Wallis ANOVA on Ranks	H=0,73; df=2; p=0,69			H=0,369; df=2; p=0,83		
GUPnt (mmol/L)	12,30	11,00	11,70	8,40	8,10	8,10
Kruskal Wallis ANOVA on Ranks	H=2,297; df=2; p=0,317			H=0,466; df=2; p=0,79		
HbA1c (%)	8,4	8,4	8,5	7,7	7,6	8,0
Kruskal Wallis ANOVA on Ranks	H=2,729; df=2; p=0,255			H=5,392; df=2; p=0,067		

COMT - katekol-O-metil transferaza; ITM - indeks tjelesne mase; TM - tjelesna masa; GUPnt - glukoza u plazmi natašte; HbA1c - hemoglobin A1c

Tablica 6.4: Vrijednosti ITM-a, tjelesne mase, GUPnt i HbA1c u osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 podijeljenih prema CC, CT i TT genotipova *DBH*-1021C/T.

	Na početku istraživanja			Nakon 52 tjedna		
<i>DBH</i> -1021C/T genotip	CC	CT	TT	CC	CT	TT
ITM (kg/m ²)	29,88	30,04	34,26	30,10	29,40	30,86
Kruskal Wallis ANOVA on Ranks	H=1,514; df=2; p=0,45			H=1,067; df=2; p=0,59		
TM (kg)	82,00	84,50	89,00	82,00	83,50	87,00
Kruskal Wallis ANOVA on Ranks	H=2,257; df=2; p=0,32			H=2,391; df=2; p=0,303		
GUPnt (mmol/l)	11,10	11,5	11,9	8,25	8,25	7,10
Kruskal Wallis ANOVA on Ranks	H=1,187; df=2; p=0,55			H=0,749; df=2; p=0,69		
HbA1c (%)	8,50	8,40	8,65	7,70	7,8	7,7
Kruskal Wallis ANOVA on Ranks	H=0,612; df=2; p=0,74			H=0,690; df=2; p=0,708		

DBH - dopamin beta hidroksilaza; ITM - indeks tjelesne mase; TM - tjelesna masa; GUPnt - glukoza u plazmi natašte; HbA1c - hemoglobin A1c

Tablica 6.5: ITM, tjelesna masa, GUPnt u ispitanika kontrolne skupine podijeljenih prema *COMT* Val108/158Met ili *DBH*-1021C/T genotipovima.

Zdravi ispitanici	<i>COMT</i> Val108/158Met			<i>DBH</i> -1021C/T		
	AA	AG	GG	CC	CT	TT
ITM (kg/m ²)	25,80	24,85	25,80	25,65	24,35	24,05
Kruskal Wallis ANOVA on Ranks	H=1,535; df=2; p=0,464			H=2,904; df=2; p=0,234		
TM (kg)	76,50	78,25	77,50	79,75	74,50	67,50
Kruskal Wallis ANOVA on Ranks	H =0,0269; df=2; p=0,987			H=2,192; df=2; p=0,334		
GUPnt (mmol/l)	5,10	5,20	5,10	5,1	5,2	5,1
Kruskal Wallis ANOVA on Ranks	H=0,508; df=2; p=0,776			H=4,925 ; df=2; p=0,085		

ITM - indeks tjelesne mase; TM - tjelesna masa; GUPnt - glukoza u plazmi natašte

s AG i AA genotipom) te skupinu koju su činili nosioci G alela *COMT* Val108/158Met (GG homozigoti). Usporedbom te dvije skupine ustanovljeno je da skupina bolesnika koji su nosioci A alela *COMT* Val108/158Met postiže statistički značajno veće smanjenje HbA1c nakon 52 tjedna liječenja primjenom inzulina detemir (na kraju praćenja 7,7% vs. 8,0%, $p = 0,029$, Mann Whitney test) (Tablica 6.6, Slika 6.7).

Uočena značajna razlika u postizanju bolje regulacije u nosioca A alela *COMT* gena u odnosu na GG homozigote *COMT* gena nije bila ovisna o spolu.

U bolesnika koji su tijekom 52 tjedna praćenja izgubili više od jednog kilograma tjelesne mase utvrđena je najizraženija razlika u postignutom smanjenju HbA1c, s obzirom na *COMT* genotip (nosioci A alela: HbA1c 7,55% u odnosu na nosioce GG genotipa: HbA1c 8,10%, ($p = 0,022$, Mann Whitney test).

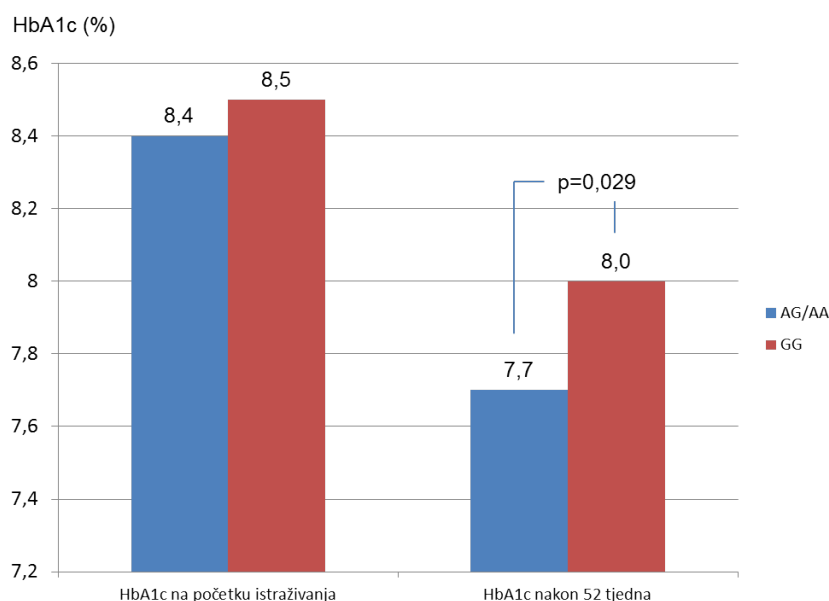
U bolesnika u kojih je nakon 52 tjedna praćenja zabilježeno smanjenje HbA1c $> 1\%$ u odnosu na početnu vrijednost HbA1c te su postigli zadovoljavajuću glukoregulaciju, tj. HbA1c $< 7\%$, GG genotip *COMT* Val108/158Met polimorfizma je bio manje zastupljen u usporedbi s bolesnicima koji su imali HbA1c $> 7\%$ te smanjenje HbA1c manje od 1% u odnosu na početnu vrijednost HbA1c ($p < 0,005$, χ^2 test) (Slika 6.8).

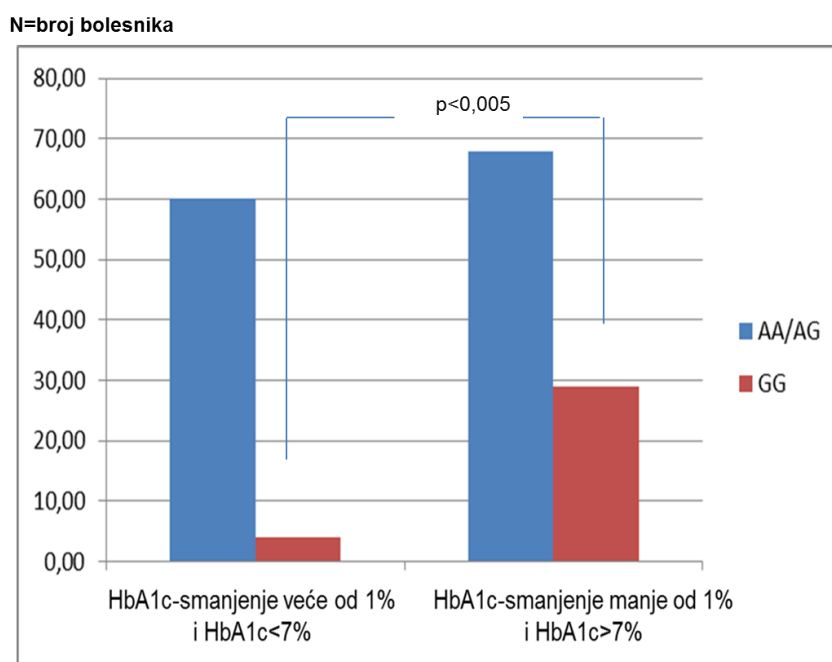
Iako je uočen trend nepovoljnijih kliničkih parametara u korelaciji s *DBH* TT genotipom, analizom *DBH*-1021C/T genotipova nije ustanovljena statistički značajna povezanost s praćenim kliničkim parametrima (HbA1c, ITM, tjelesna masa, glukoza natašte), moguće i zbog nedovoljnog broja ispitivanih uzoraka te niske učestalosti TT genotipa (Tablica 6.7).

Tablica 6.6: Vrijednosti ITM-a, tjelesne mase, GUPnt i HbA1c u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti podijeljenih u nosioce A alela i GG homozigote *COMT* Val108/158Met.

	Na početku istraživanja		Nakon 52 tjedna	
<i>COMT</i> geno-tip	AA+AG	GG	AA+AG	GG
ITM (kg/m ²)	30,03	30,08	30,01	29,39
Mann-Whitney Test	T = 4273,5, p = 0,778		T = 4132,5, p = 0,868	
TM (kg)	83,79 ± 13,96	85,2 ± 13,97	83,81 ± 13,48	84,11 ± 13,10
t-test	t = 0,588; CI [-3,314, 6,129]; p=0,557		t = 0,132; CI [-4,22, 4,83]; p=0,895	
GUPnt (mmol/L)	11,15	11,70	8,35	8,1
Mann-Whitney Test	T = 4217,5, p = 0,918		T = 4363,5, p = 0,569	
HbA1c	8,4	8,5	7,7	8,0
Mann-Whitney Test	T = 4606,0, p = 0,178		T = 4868,5, p = 0,029	

COMT - katekol-O-metil transferaza; ITM - indeks tjelesne mase; TM - tjelesna masa; GUPnt - glukoza u plazmi natašte; HbA1c - hemoglobin A1c

**Slika 6.7:** Promjena HbA1c (%) u ispitanika s tipom 2 šećerne bolesti podijeljenih u nosioce A alela i homozigote za G alel *COMT* Val108/158Met genotipa. (HbA1c - hemoglobin A1c)



Slika 6.8: Razlika u učestalosti *COMT* Val108/158Met polimorfizma u bolesnika u ovisnosti o razini smanjenja HbA1c (smanjenje veće od 1% uz HbA1c<7% te smanjenje manje od 1% uz HbA1c >7%). (HbA1c - hemoglobin A1c)

Tablica 6.7: Vrijednosti ITM-a, tjelesne mase, GUPnt i HbA1c u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, podijeljene u nosioce C alela (kombinirano CC i CT genotipovi) i homozigote za T alel *DBH*-1021C/T.

	Na početku istraživanja		Nakon 52 tjedna	
<i>DBH</i> -1021C/T genotip	CT+CC	TT	CT+CC	TT
ITM (kg/m ²)	30,04	33,12	29,70	30,84
Mann-Whitney Test	T = 912,5, p = 0,257		T = 878,5, p = 0,366	
TM (kg)	82,00	87,50	83,00	86,50
Mann-Whitney Test	T = 898,5, p = 0,298		T = 898,0 p = 0,300	
GUPnt (mmol/L)	11,30	11,50	8,20	8,45
Mann-Whitney Test	T = 663,5, p = 0,589		T = 671,0, p = 0,624	
HbA1c (%)	8,50	8,65	8,50	8,65
Mann-Whitney Test	T = 833,5, p = 0,548		T = 833,5, p = 0,548	

DBH - dopamin beta hidroksilaza; ITM - indeks tjelesne mase; TM - tjelesna masa; GUPnt - glukoza u plazmi natašte; HbA1c - hemoglobin A1c

Rasprava

U nedavno objavljenom istraživanju (291) s uključenih 57 bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, nezadovoljavajuće reguliranih primjenom predmiješanih inzulinskih analoga zamijetili smo da pri intenzificiranju inzulinskog liječenja uvođenjem tri doze inzulina aspart prije glavnih obroka uz inzulinsku detemir jednom dnevno prije spavanja, u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti dugog trajanja, svega trećina bolesnika postiže zadovoljavajuću glukoregulaciju s $HbA_{1c} < 7\%$. U istom smo kliničkom istraživanju ustanovili da je prilikom intenzificiranja inzulinske terapije u 38,6% bolesnika (s najvećom vrijednosti $ITM = 32,54 \pm 3,24 \text{ kg/m}^2$) zamijećeno smanjenje tjelesne mase, u 24,5% bolesnika ($ITM = 31,07 \pm 2,91 \text{ kg/m}^2$) nije uslijedila promjena tjelesne mase, dok je u skupini bolesnika najnižeg indeksa tjelesne mase ($ITM = 29,1 \pm 2,65 \text{ kg/m}^2$) uslijedio porast tjelesne mase, nakon 52 tjedna primjene inzulina aspart i detemir.

Nekoliko je potencijalnih mehanizama koji moguće doprinose manjem porastu tjelesne mase uz primjenu inzulina detemir u usporedbi s ostalim bazalnim inzulinskim pripravcima. Jedan od značajnih mehanizama je jedinstvena kemijska struktura molekule inzulina detemir, koja uključuje mirisitinsku kiselinu, kojom je omogućeno vezivanje za albumin.

S obzirom na to da značajan postotak dijabetičara unatoč primjeni intenziviranog inzulinskog liječenja ne postiže ciljnu glikemiju, pretpostaviti je da dodatni genetički mehanizmi utječu na glukoregulaciju. Posebice zanimljivo bi bilo ustanoviti utjecaj čimbenika povezanih sa SŽS-om u postizanju i održavanju euglikemije.

Dopamin je neurotransmiter u podlozi sustava nagrade (292). S obzirom na to da su klinička istraživanja pokazala da dopaminergički sustav ima važnu ulogu u modulaciji regulacijskih metaboličkih puteva u središnjem živčanom sustavu (293), namjera je bila dobiti uvid u povezanost polimorfizama *COMT* i *DBH* gena, koji determiniraju enzimatsku aktivnost COMT i DBH enzima te time pokušati objasniti zbog čega neki bolesnici postižu ciljeve liječenja, a neki ih ne uspiju postići unatoč intenziviranju inzulinske terapije.

Ovim je istraživanjem ustanovljeno da nosioci A alela (AG i AA genotipa) u odnosu na nosioce GG genotipa *COMT* Val108/158Met polimorfizma postižu značajno bolju regulaciju šećerne bolesti, odnosno značajno niže vrijednosti HbA1c nakon 52 tjedna primjene inzulina detemir jednom dnevno uz tri doze brzodjelujućeg inzulina aspart.

Iako se na početku provedbe ovog istraživanja očekivalo ustanoviti povezanost polimorfizama u genima *COMT* Val108/158Met i *DBH*-1021C/T s učinkovitošću inzulina detemir u postizanju kontrole glikemije i kontrole tjelesne mase (povoljan učinak na promjenu tjelesne mase), rezultati istraživanja nisu potvrdili nijednu drugu značajnu povezanost promatranih kliničkih parametara, indeksa tjelesne mase, tjelesne mase ili razine glikemije natašte u osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Rezultati istraživanja nisu ukazali na povezanost polimorfizama u genima *COMT* Val108/158Met i *DBH*-1021C/T s tipom 2 šećerne bolesti, što je u suprotnosti s rezultatima kliničkog istraživanja kojeg su proveli Xiu i suradnici (171), koji su našli povezanost *COMT* Val108/158Met s tipom 2 šećerne bolesti. Međutim, važno je istaknuti da je ta povezanost uočena u azijskoj populaciji.

U suprotnosti s rezultatima našeg istraživanja je i istraživanje koje je uključilo veliku populaciju bijelaca (726 ispitanika s $ITM \geq 31 \text{ kg/m}^2$ te 831 ispitanik kontrolne skupine) pri čemu je nađena povezanost GG genotipa *COMT* Val108/158Met polimorfizma s pretižošću ($OR=1,08$, $CI [1,01, 1,16]$) (122). U istom je istraživanju ustanovljena povezanost T alela polimorfizma serotonininskog receptora 2C (5HT2C rs3813929) s razinom glukoze ($OR=4,56$, $CI [1,13, 18,4]$) te akutnim inzulinskim odgovorom ($OR=0,65$, $CI [0,44, 0,94]$), a GG genotip *COMT* polimorfizma je bio udružen s povišenom razinom glukoze ($OR = 1,04$, $CI [1,00, 1,09]$, $p = 0,05$) (122). U istoj je studiji analiza osoba s poremećajem podnošljivosti glukoze i tipom 2 šećerne bolesti pokazala 12,3% uvećanu učestalost T alela 5HT2C rs3813929 genskog polimorfizma i 11,6% veću učestalost GG genotipa *COMT* rs4680 genskog polimorfizma u osoba oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti ili s poremećajem podnošljivosti glukoze (χ^2 , $p=0,06$). Istraživanje kombiniranih genotipova 5HT2C rs3813929 i *COMT* rs4680 ukazalo je na 34% povećanje učestalosti poremećaja podnošljivosti glukoze ili tipa 2 šećerne bolesti (χ^2 , $p=0,01$) (122). U radu Barrie i suradnika (294) dokazana je povezanost polimorfizma gena *DBH*-1021C/T sa simpatetičkim fenotipom, poput angine pectoris.

Rezultati navedenih istraživanja upućuju na moguće pomanjkanje statističke snage u našoj studiji, odnosno nedostatnog broja uključenih ispitanika.

Dobro je poznato da osobe oboljele od šećerne bolesti tipa 2 imaju 2 do 4 puta veći rizik

nastanka ozbiljnih kardiovaskularnih događaja, u usporedbi s populacijom bez šećerne bolesti (295). Porast tjelesne mase predstavlja značajnu posljedicu, udruženu s uvođenjem i intenziviranjem inzulinskog liječenja.

Porast tjelesne mase primjenom inzulina dijelom je moguće pripisati obratu negativne energetske ravnoteže udružene s glikozurijom, a dijelom je pripisivo potencijalnom anaboličkom učinku na razini perifernih tkiva. No, dobro je znano i da hipoglikemija predstavlja podražaj za povećani unos kalorija.

Iz svakodnevnog kliničkog rada vidljivo je odgađanje uvođenja inzulina, a jednako tako je i klinička studija SOLVE pokazala da se uvođenje inzulina u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti odgađa (107). U navedenom je istraživanju pokazano da je prosječno trajanje šećerne bolesti uključenih ispitanika bilo 10 godina, prosječno vrijeme primjene oralnih hipoglikemika 9 godina, prosječna vrijednost HbA1c pri uvođenju inzulinske terapije visokih 8,9%, prosječna vrijednost glukoze natašte iznosila je 10,2 mmol/l, a 33% ispitanika je već imalo razvijene mikrovaskularne komplikacije, dok je 27% uključenih ispitanika imalo razvijene i makrovaskularne komplikacije (107).

Kao prepreka započinjanju inzulinske terapije navodi se strah bolesnika od injekcije, kriva predodžba bolesnika o inzulinskoj terapiji, strah kliničara vezan uz kompleksnost inzulinskog liječenja te strah bolesnika i kliničara da će uvođenje inzulina imati negativne posljedice na životni stil te da će pridonijeti porastu tjelesne mase (218). U Republici Hrvatskoj donedavno je osnovni pristup zbrinjavanju osoba sa šećernom bolešću tipa 2 i zatajenjem učinkovitosti oralnih hipoglikemika bilo uvođenje predmiješanih inzulinskih analoga u dvije doze dnevno. Primjena predmiješanih inzulinskih analoga predstavlja jednostavan način nadomještanja potrebe bolesnika za bazalnim i prandijalnim inzulinom, no potrebno je istaknuti da takav pristup nije optimalan za inzulino-penične bolesnike. U 4T studiji (296) provedena je usporedba uvođenja predmiješanih inzulinskih pripravaka (dvije dnevne doze) s bazalnim inzulinom (jedna dnevna doza) i prandijalnim inzulinom (tri dnevne doze), kao “add on” terapija na oralne hipoglikemike. Iako je u spomenutom istraživanju nakon 3 godine median HbA1c bio usporediv u sve tri skupine, skupina koja je započela inzulinsko liječenje primjenom predmiješanih inzulinskih pripravaka imala je značajno manji broj bolesnika koji su postigli HbA1c < 6,5%. Tek je 31,9% bolesnika koji su započeli liječenje predmiješanim inzulinskim pripravkom postiglo HbA1c < 6,5%, dok je tu vrijednost postiglo 43,2% bolesnika uz bazalni inzulin ($p = 0,03$) te 44,7% bolesnika liječenih prandijalnim inzulinom aspart ($p = 0,006$) (296).

CREDIT istraživanje (297), s uključenih preko 2000 bolesnika tipa 2 šećerne bolesti (korišteni podaci iz medicinskih baza) iz 12 zemalja i 3 kontinenta, prosječnog trajanja šećerne bolesti 10,6 godina te razinom HbA1c od 9,5% i ITM 29,3 kg/m², pokazalo je da većina uključenih bolesnika inzulinsko liječenje započinje primjenom bazalnog inzulina (52%), a primjenom predmiješanih inzulinskih pripravaka svega 23%, dok su ostali ispitanici započeli inzulinsko liječenje primjenom prandijalnog inzulina ili bazalnim inzulinom s jednom dnevnom dozom prandijalnog inzulina uz najveći dnevni obrok.

Sukladno zajedničkim smjernicama udruženja ADA i EASD, kada se zbog progresije šećerne bolesti i nezadovoljavajuće glukoregulacije primjenom oralnih hipoglikemika ne postiže ciljna razina HbA1c < 7%, preporuča se uvođenje inzulinske terapije primjenom bazalnog inzulina, tzv. BOT (Basal supported oral therapy) shema liječenja (99).

Većina bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti ima inzulinsku rezistenciju te s inzulinskom rezistencijom udružene metaboličke poremećaje, koji pridonose povećanju ukupnog kardiovaskularnog rizika. Na temelju brojnih kliničkih studija nastoji se dokazati da se većina rizičnih čimbenika može uspješno kontrolirati, poput poremećaja lipidnih parametara, arterijske hipertenzije, kronične vaskularne upale te proaterotrombotskog stanja (298).

Doprinos kontrole glikemijskih parametara manji je od očekivanog (299). Povećanje HbA1c od 1% udružen je s porastom mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti za 53% u osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 1, no isto to povećanje HbA1c je u osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 udruženo s povećanjem mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti za 7,5% (299). Temeljeno na navedenim spoznajama, teško je očekivati da će samo sniženje HbA1c od 1-2% značajnije utjecati na apsolutni rizik mortaliteta u tipu 2 šećerne bolesti (300).

S druge strane, smanjenje tjelesne mase predstavlja jedan od važnijih ciljeva zbrinjavanja osoba sa šećernom bolešću tipa 2 i prekomjernom tjelesnom masom (197). Klinička su istraživanja jasno pokazala da se terapijska korist povećava s povećanjem gubitka tjelesne mase, no čak i smanjenje tjelesne mase od 0,45 do 4 kg ima pozitivan učinak na metaboličku kontrolu, kardiovaskularne rizične čimbenike i mortalitet (197). Samo nastojanje bolesnika za smanjenjem tjelesne mase, čak i bez značajnog uspjeha u smanjenju tjelesne mase, može poboljšati kliničke ishode u bolesnika sa šećernom bolešću, prije svega zbog usvajanja zdravih životnih navika, koje su rezultat nastojanja smanjenja tjelesne mase (197).

U našem je kliničkom istraživanju u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 na kraju 52 tjedna praćenja uslijedilo značajno smanjenje kardiovaskularnih čimbenika rizika. Postignuto je zna-

čajno smanjenje srednje vrijednosti HbA1c, kao i srednje vrijednosti glukoze natašte, pri čemu nije uslijedilo povećanje tjelesne mase što bi se moglo očekivati uz intenziviranje inzulinskog liječenja. Štoviše, postignuti rezultati ukazuju na značajno smanjenje indeksa tjelesne mase, no samo u skupini bolesnika s $ITM > 31 \text{ kg/m}^2$ na početku istraživanja.

Rezultati našeg istraživanja vezano uz povoljan učinak inzulina detemir na tjelesnu masu u skladu su s ranije ustanovljenim pozitivnim učincima inzulina detemir u usporedbi s drugim bazalnim inzulinima (301, 302).

Zafar i suradnici (301) su dokazali da je porast tjelesne mase u bolesnika liječenih inzulinom detemir ovisan o dozi inzulina. S obzirom na to da su naši ispitanici imali prilagođene doze inzulina detemir i inzulina aspart prema profilu glikemije i prema tjelesnoj masi, nije bilo moguće ustanoviti povezanost promjene tjelesne mase s dozom primijenjenog inzulina detemir.

Usprkos tome, rezultati našeg istraživanja ukazuju da je skupina bolesnika s najnižim ITM-om ($ITM < 25 \text{ kg/m}^2$) na početku istraživanja, u cilju postizanja zadovoljavajuće glukoregulacije, imala značajno manju dozu inzulina detemir na kraju ispitivanja, u usporedbi s ostalim ispitanicima ($ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$).

Neki od poznatih kardiovaskularnih čimbenika rizika, poput pretilosti i arterijske hipertenzije su djelomično i genetski determinirani, no čitav spektar specifičnih gena koji ih određuju za sada nije identificiran.

Rezultati našeg istraživanja pokazali su različite obrasce vezane uz promjenu tjelesne mase te različitost u postizanju zadovoljavajuće kontrole glikemija u bolesnika liječenih inzulinom detemir tijekom 52 tjedna. S obzirom na poznatu činjenicu da je polimorfizam *COMT* gena involviran u kardiovaskularne, simpatetičke i endokrine puteve (170), postavili smo hipotezu da su različiti obrasci promjena tjelesne mase i kontrole glikemija u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti na terapiji inzulinom detemir udruženi s polimorfizmima u genima *COMT* Val108/158Met i/ili *DBH*-1021C/T.

Sukladno istraživanjima koja nisu uspjela dokazati povezanost polimorfizama *COMT* gena s tjelesnom masom, ITM-om ili pretilošću (166), niti u našem istraživanju nismo ustanovili značajnu povezanost *COMT* Val108/158Met ili *DBH*-1021C/T genotipova s promjenama tjelesne mase. No, našim je istraživanjem utvrđeno da bolesnici koji imaju TT genotip *DBH*-1021C/T ili AA genotip *COMT* Val108/158Met pokazuju trend smanjenja ITM-a, ali bez postignute statističke značajnosti.

Ovi su rezultati u skladu s ranijim rezultatima kliničkih istraživanja koji ukazuju na po-

vezanost GG genotipa s povišenim indeksom tjelesne mase (122) te rezultatima istraživanja provedenog u postmenopauzalnih žena koje nije pokazalo razliku u ITM-u u ovisnosti o *COMT* genotipu, no ustanovljeno je blago smanjenje sadržaja tjelesne masti u nosioca AA genotipa *COMT*-a (303).

U studiji provedenoj u Švedskoj (165) ustanovljena je povezanost polimorfizama *COMT* Val108/158Met genotipova s abdominalnom pretilošću i povišenim krvnim tlakom, pri čemu je utvrđeno da je AA genotip udružen s povećanim rizikom abdominalne pretilosti, ali nisu uspjeli naći značajnu poveznicu s indeksom tjelesne mase. Rezultati navedenih istraživanja govore u prilog dvosmislenih učinaka polimorfizama u genu *COMT* na pretilost. Rezultati našeg istraživanja su pokazali da su bolesnici koji su nosioci A alela polimorfizma gena *COMT* Val108/158Met (nosioci AA ili AG genotipova) postigli bolju kontrolu šećerne bolesti, uz značajno niži HbA1c nakon 52 tjedna liječenja detemir inzulinom, u usporedbi s nosiocima GG genotipa *COMT* Val108/158Met. Navedeni rezultat ističe činjenicu da su nosioci jednog ili dva A alela *COMT* Val108/158Met udruženi s boljim odgovorom na terapiju inzulinom detemir.

Rezultati našeg istraživanja se ne podudaraju s rezultatima nedavno objavljenog istraživanja u kojem je detektirana povezanost G alela *COMT* Val108/158Met s nižim vrijednostima HbA1c (170), dok su djelomice na tragu rezultata studije Kring i suradnika (122) koji su ustanovili udruženost GG genotipa s poremećajem podnošljivosti glukoze i povišenim ITM-om.

Prema rezultatima našeg istraživanja, kao i u ranije provedenom istraživanju Wessel i suradnika (304), polimorfizam gena *DBH*-1021C/T nije udružen s promjenama vrijednosti ITM-a, tjelesnom masom, glikemijom natašte ili razinom HbA1c u osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, kao ni s ITM-om, tjelesnom masom i glikemijom natašte u kontrolnoj skupini odnosno u zdravih ispitanika.

U eksperimentalnom istraživanju je pokazano da *DBH* deficijentni miševi razviju hiperinzulinemiju uz posljedično nižu razinu glikemije te inzulinsku rezistenciju, dok su Arnold i suradnici (186) ustanovili povezanost deficijencija *DBH* gena s nastankom inzulinske rezistencije i adipoziteta.

U istraživanju Abe i suradnika (185) u usporedbi normotenzivnih i hipertenzivnih ispitanika CC homozigoti polimorfizma *DBH*-1021C/T bili su udruženi s blažim povećanjem vjerojatnosti arterijske hipertenzije i povišene razine glukoze natašte, u usporedbi s nosiocima T alela. U našem istraživanju nije ustanovljena povezanost glikemije natašte i polimorfizama u genima *DBH*-1021C/T i/ili *COMT* Val108/158Met.

S obzirom na to da je poznato da je estrogen regulator aktivnosti COMT enzima (178), postavilo se pitanje postoji li spolna razlika u učestalosti genotipova polimorfizma *COMT* Val108/158Met. Žene u odnosu na muškarce imaju nižu COMT enzimatsku aktivnost, a učinak genotipova je izraženiji u muškaraca nego u žena (305). Rezultati našeg istraživanja nisu ukazali na postojanje značajne razlike između spolova vezano uz učestalost genotipova polimorfizma *COMT* Val108/158Met, kako u osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 tako i u ispitivanoj kontrolnoj skupini.

Bolesnici koji imaju TT genotip *DBH*-1021C/T ili AA genotip *COMT* Val108/158Met pokazuju trend smanjenja ITM-a, iako bez postignute statističke značajnosti. Stoga je potreban veći broj uključenih bolesnika radi postizanje veće statističke snage istraživanja, što nameće potrebu za nastavkom istraživanja. Svakako bi bilo zanimljivo istražiti i utjecaj inzulina detemir na kognitivne funkcije.

Zaključak

U skladu s dobro poznatim djelovanjem inzulina detemir kao dobro podnošljivog i učinkovitog dugodjelujućeg inzulinskog pripravka, rezultati istraživanja su potvrdili povoljan učinak inzulina detemir na tjelesnu masu, posebice u bolesnika s izraženim suviškom tjelesne mase, što se podudara s ranijim istraživanjima u kojima je dokazano da je liječenje inzulinom detemir udruženo s manjim dobitkom na tjelesnoj masi, u usporedbi s drugim bazalnim inzulinima.

Kod većine oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, zbog naravi same bolesti, nužno je uvesti inzulin u liječenje. Povoljan učinak inzulina u vidu postizanja bolje glukoregulacije ima protutežu u povećanju tjelesne mase te u povećanom riziku pojave hipoglikemijskih događaja, što je posebice izraženo kod NPH inzulina u usporedbi s bazalnim inzulinskim analogima. Navedena značajka inzulinske terapije može rezultirati slabijom prijemljivošću od strane dijela bolesnika. Rezultati kliničkih istraživanja s inzulinom detemir jasno pokazuju manji porast tjelesne mase, u usporedbi s drugim bazalnim inzulinima, uključujući i inzulin glargin i inzulin NPH, što je posebice izraženo u bolesnika s višim početnim vrijednostima ITM-a, kod kojih je ustanovljeno i smanjenje tjelesne mase uz inzulin detemir.

Uočeni trend manjeg porasta tjelesne mase, štoviše i gubitak tjelesne mase, može utjecati prilikom donošenja kliničke odluke u sklopu individualiziranog pristupa zbrinjavanja oboljelih od šećerne bolesti. Rezultati provedenog istraživanja jasno pokazuju povezanost prisustva jednog ili dva A alela polimorfizma gena *COMT* Val108/158Met s postizanjem bolje regulacije šećerne bolesti, s obzirom na to da nosioci AA i AG genotipova postižu značajno niže razine HbA1c nakon 52 tjedna liječenja inzulinom detemir. Navedeni rezultat ukazuje na činjenicu da će bolesnici koji su nosioci A alela polimorfizma *COMT* Val108/158Met primjenom detemir inzulina postići bolju regulaciju šećerne bolesti.

Sažetak

Uvod: Šećerna bolest tipa 2 predstavlja značajan javno zdravstveni problem, a karakterizira ju progresivan tijek te posljedično, u većine bolesnika, potreba za primjenom inzulinske terapije u cilju postizanja optimalne kontrole glikemije. Važno je istaknuti da većina bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti unatoč intenzivnom liječenju primjenom inzulina ne postiže optimalnu glukoregulaciju. Isto tako jedna od nepovoljnih posljedica primjene inzulina je porast tjelesne mase. Inzulin detemir je bazalni inzulinski analog koji osim niskog farmakodinamskog koeficijenta varijabilnosti pokazuje anoreksigene značajke djelujući izravno u središnjem živčanom sustavu. Klinička su istraživanja pokazala da dopaminergički sustav ima važnu ulogu u modulaciji regulacijskih metaboličkih puteva u središnjem živčanom sustavu povezanih sa sustavom nagrade. Nekoliko je humanih kliničkih studija ukazalo na značaj poremećaja homeostaze dopamina u patofiziologiji pretilosti.

Cilj ovog kliničkog istraživanja bio je istražiti moguće učinke polimorfizama gena koji kodiraju za katehol-O-metiltransferazu (*COMT*) i dopamin beta-hidroksilazu (*DBH*) na glukoregulaciju, a time istražiti i ulogu dopaminergičkog sustava u postizanju i održavanju optimalne kontrole glikemije.

Ispitanici i metode: Opservacijsko istraživanje trajanja 52 tjedna u koje je uključeno 185 bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti nezadovoljavajuće reguliranih primjenom predmiješanih inzulinskih analoga, koji su zamijenjeni s tri doze inzulina aspart i jednom dozom inzulina detemir (prije spavanja) te 156 zdrava ispitanika (kontrolna skupina). Nakon izolacije DNK iz uzoraka pune plazme, učinjena je genotipizacija polimorfizama *DBH*-1021C/T (rs1611115) i *COMT* Val108/158Met (rs4680).

Rezultati: Rezultati su potvrdili spoznaju da inzulin detemir ima povoljan učinak na tjelesnu masu, pri čemu je kod pretilih bolesnika zabilježeno i smanjenje tjelesne mase. Najznačajniji rezultat ovog istraživanja je ustanovljena povezanost nosioca A alela (nosioci AG ili GG

genotipova) *COMT* Val108/158Met sa značajno većim sniženjem razine HbA1c u usporedbi s bolesnicima koji su nosioci GG genotipa *COMT* Val108/158Met.

Istraživanjem nije ustanovljena povezanost genotipova *DBH*-1021C/T i tjelesne mase ili kontrole glikemije, kako u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 tako i u kontrolnoj skupini.

Zaključak: Ovim je istraživanjem dokazano da je prisustvo jednog ili dva A alela *COMT* Val108/158Met polimorfizma povezano s postizanjem bolje regulacije šećerne bolesti te boljim odgovorom na primjenu inzulina detemir u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, izdvajajući ih kao najbolje kandidate za primjenu inzulina detemir.

Ključne riječi: šećerna bolest tipa 2, inzulin detemir, dopaminergički sustav, polimorfizam *COMT* Val108/158Met, polimorfizam *DBH* -1021C/T, HbA1c, ITM

Summary

The influence of dopamine beta hydroxylase and catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms on the efficacy of detemir therapy in patients with type 2 diabetes mellitus

Tomislav Božek, 2018

Background: Type 2 diabetes represents an important health problem designated by a progressive course and the subsequent need of long-term insulin therapy to achieve optimal glucose control. It is important to stress out that a substantial number of patients with type 2 diabetes does not achieve optimal glucose control despite intensive insulin treatment. Insulin detemir, besides a low pharmacodynamic coefficient of variability, exhibits anorexigenic features, through its effects on the central nervous system (CNS). It has been shown that dopaminergic system plays an important role in modulating the regulatory metabolic pathways in CNS. Dopamine neurotransmission underlies a reward. Several high visibility studies in humans provided proof-of-principle data supporting the hypothesis that defects in dopamine homeostasis contribute to the pathophysiology of obesity.

The aim of the study was to investigate the possible effect of catechol-O-methyltransferase (*COMT*) and dopamine beta hydroxylase (*DBH*) gene polymorphisms on glucoregulation, and thus ascertain the role of dopaminergic system in achieving and maintaining optimal glycemic control.

Participants and methods: This 52-week observational study included 185 patients with inadequate glycemic control treated with premix insulin analogues, which were replaced with three doses of insulin aspart and one dose of insulin detemir (at bedtime), and 156 healthy controls. After DNA isolation from blood samples, genotyping of *DBH*-1021C/T polymorphism (rs1611115) and *COMT* Val108/158Met polymorphism (rs4680) was performed.

Results: Our results confirmed that insulin detemir did not lead to weight gain, with a significant weight sparing effect in overweight patients. The most significant finding was that A carriers (the combined AG and AA genotype) of the *COMT* Val108/158Met achieved significantly better hemoglobin A1c (HbA1c) values compared to patients carrying GG genotype. No association between *DBH*-1021C/T genotypes and weight and/or glucose control was detected in diabetes patients or in healthy control subjects.

Conclusion: This study showed that the presence of one or two A allele of the *COMT* Val108/158Met was associated with improved glycemic response, and with a better response to insulin detemir therapy in patients with type 2 diabetes, separating them as best candidates for detemir therapy.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, insulin detemir, dopaminergic system, *COMT* Val108/158Met polymorphism, *DBH*-1021C/T polymorphism, HbA1c, BMI.

Literatura

- [1] WHO: Obesity and overweight; 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- [2] Long M, Fox C. The Framingham Heart Study? 67 years of discovery in metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:177–183.
- [3] Haslam D, James W. Obesity. *Lancet*. 2005;366:1197–1209.
- [4] Font-Burgada J, Sun B, Karin M. Obesity and cancer: the oil that feeds the flame. *Cell Metab*. 2016;23:48–62.
- [5] Reaven G. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*. 1995;75:473–486.
- [6] Colditz G, Willett W, Stampfer M, et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol*. 1990;132:501–513.
- [7] Kissebah A, Krakower G. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev*. 1994;74:761–811.
- [8] Patti M, Kahn C. Lessons from transgenic and knockout animals about noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab*. 1996;7:311–319.
- [9] Clement K, Sorensen T. Obesity: Genomics and Postgenomics. Informa Healthcare; 2007.
- [10] Kahn S. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;46:3–19.
- [11] Martyn J, Kaneki M, Yasuhara S. Obesity-induced insulin resistance and hyperglycemia: etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology*. 2008;109:137–148.

- [12] Roper N, Bilous R, Kelly W, i sur. Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material deprivation: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322:1389–1393.
- [13] Stamler J, Vaccaro O, Newton J, i sur. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor International trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434–444.
- [14] Khaw K, Wareham N, Luben R, i sur. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ*. 2001;322:15–18.
- [15] Haffner S, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med*. 1998;339:227–234.
- [16] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005–2016.
- [17] Johnson W, Krown J, Greenway F, Bouchard C, Ryan D, Katzmarzyk P. Prevalence of risk factors for metabolic syndrome in adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2001-2006. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163:371–377.
- [18] Ryan J. Cost and policy implications from the increasing prevalence of obesity and diabetes mellitus. *Gend Med*. 2009;6 (Suppl 1):86–108.
- [19] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas Seventh Edition*. Informa Healthcare; 2015.
- [20] Nathan D. Finding new treatment for diabetes-how many, how fast... how good? *N Eng J Med*. 2007;356:437–440.
- [21] DeFronzo R. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58:773–795.

- [22] Kahn S, Haffner S, Heise M, i sur. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Eng J Med*. 2006;355:2427–244.
- [23] Turner R, Cull C, Frighi V, Holman R. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999;281:2005–2012.
- [24] Polonsky W, Fisher L, Guzman S, i sur. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes. The scope of the problem. *Diabetes Care*. 2005;28:2543–2545.
- [25] Spann S, Nutting P, Galliher J, i sur. Management of type 2 diabetes in the primary care setting: A practice-based research network study. *Ann Fam Med*. 2006;4:23–31.
- [26] Kirkwood T. Understanding ageing from an evolutionary perspective. *Journal of Internal Medicine*. 2008;263:117–127.
- [27] Kodl C, Seaquist E. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2008;29:494–511.
- [28] Xu Q, Park Y, Huang X, i sur. Diabetes and risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care*. 2011;34:910–915.
- [29] Bolo N, Musen G, Jacobson A, i sur. Brain activation during working memory is altered in patients with type 1 diabetes during hypoglycemia. *Diabetes*. 2011;60:3256–3264.
- [30] Musen G, Jacobson A, Bolo N, i sur. Resting-state brain functional connectivity is altered in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2012;6:2375–2379.
- [31] den Heijer T, Vermeer E SE von Dijk, i sur. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structure on brain MRI. *Diabetologia*. 2003;46:1604–1610.
- [32] Hoogenboom W, Marder T, Musen G. Cerebral white matter integrity and resting-state functional connectivity in middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014;63:728–738.
- [33] Ryan J, Sheu L, Critchley H, Gianaros P. A neural circuitry linking insulin resistance to depressed mood. *Psychosom Med*. 2012;74:476–482.

- [34] Bomfim T, Forny-Germano L, Sathler L, i sur. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers. *J Clin Invest.* 2012;122:1339–1353.
- [35] Talbot K, Wang H, Kazi H, i sur. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest.* 2012;122:1316–1338.
- [36] Craft S, Baker L, Gerton B. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment. A pilot clinical trial. *Arch Neurol.* 2012;69:29–38.
- [37] Erion R, Sehgal A. Regulation of insect behavior via the insulin-signaling pathway. *Front Physiol.* 2013;4:353.
- [38] Kleinridders A, Ferris H, Cai W, Kahn C. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes.* 2014;63:2232–2243.
- [39] Bruning J, Gautam D, Burks D, i sur. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science.* 2000;289:2122–2125.
- [40] Fisher S, Bruning J, Lannon S, Kahn C. Insulin signaling in the central nervous system is critical for the normal sympathoadrenal response to hypoglycemia. *Diabetes.* 2005;54:1447–1451.
- [41] Figlewicz D, MacDonald Naleid A, Sipols A. Modulation of mood reward by adiposity signals. *Physiol Behav.* 2007;9:473–478.
- [42] Chiu S, Chen C, Cline H. Insulin receptor signaling regulates synapse number, dendritic plasticity, and circuit function in vivo. *Neuron.* 2008;58:708–719.
- [43] Sanderson T, Mahapatra G, Pecina P, i sur. Cytochrome C is tyrosine 97 phosphorylated by neuroprotective insulin treatment. *PloS ONE.* 2013;8:e78627.
- [44] Gelling R, Morton G, Morrison C, i sur. Insulin action in the brain contributes to glucose lowering during insulin treatment of diabetes. *Cell Metab.* 2006;3:67–73.
- [45] Niswender K, Morrison C, Clegg D, i sur. Insulin activation of phosphatidylinositol 3-kinase in the hypothalamic arcuate nucleus: a key mediator of insulin-induced anorexia. *Diabetes.* 2003;52:227–231.

- [46] Sharma A, Elased K, Garrett K, JB L. Neurobehavioral deficits in db/db diabetic mice. *Physiol Behav.* 2010;101:381–388.
- [47] Stuart M, Baune B. Depression and type 2 diabetes: inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36:658–676.
- [48] Konner A, Bruning J. Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders. *Cell Metab.* 2012;16:144–152.
- [49] De Felice F, Ferreira S. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease. *Diabetes.* 2014;63:2262–2272.
- [50] Kleinridders A, Weikang C, Cappellucci L, i sur. Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proc Natt Acad Sci USA.* 2015;112:3463–3468.
- [51] Konner A, Hess S, Tovar S, i sur. Role for insulin signaling in catecholaminergic neurons in control of energy homeostasis. *Cell Metab.* 2011;13:720–728.
- [52] Figlewicz D, Szot P, Chavez M, Woods S, Veith S. Intraventricular insulin increases dopamine transporter mRNA in rat VTA/substantia nigra. *Brain Res.* 1994;644:331–334.
- [53] The DCCT Group. Weight gain associated with intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 1988;11:567–573.
- [54] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837–853.
- [55] Nathan D, Cleary P, Backlund J, i sur. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643–2653.
- [56] Orchard T, Nathan D, Zinman B, i sur. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA.* 2015;313:45–53.
- [57] Holman R, Paul S, Bethel M, Matthews D, Neil H. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577–1589.

- [58] Ceriello A. The glucose triad and its role in comprehensive glycemic control: current status, future management. *Int J Clin Pract.* 2010;64:1705–1711.
- [59] International Diabetes Federation. Type 2 Diabetes Guidelines. IDF. 2012;.
- [60] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016. *Diabetes Care.* 2016;39(Supplement 1):S1–S106.
- [61] ADA Executive Summery. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diabetes Care.* 2009;32(Supplement 1):S13–S61.
- [62] Mazze R, Strock E, Wesley D, i sur. Characterizing glucose exposure for individuals with normal glucose tolerance using continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10:149–159.
- [63] Borg R, Kuenen J, Carstensen B, i sur, ADAG Study Group. HbA1c and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycae-mia or glucose variability in persons with diabetes: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetologia.* 2011;54:69–72.
- [64] Raz I, Wilson P, Strojek K, i sur. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care.* 2009;32:381–386.
- [65] Siegelaar S, Kerr L, Jacober S, Devries J. A decrease in glucose variability does not reduce cardiovascular event rates in type 2 diabetic patients after acute myocardial infarction: a reanalysis of the HEART2D study. *Diabetes Care.* 2011;34:855–857.
- [66] Monnier L, Colette C. Glycemic variability: can we bridge the divide between controversies? *Diabetes Care.* 2011;34:1058–1059.
- [67] Kilpatrick E, Rigby A, Atkin S. The effect of glucose variability on the risk of microvascu-lar complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1486–1490.
- [68] Lachin J, Genuth S, Nathan D, Zinman B, Rutledge B, DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial-revisited. *Diabetes.* 2008;57:995–1001.

- [69] Qu Y, Jacober S, Zhang Q, Wolka L, DeVries J. Rate of hypoglycemia in insulin-treated patients with type 2 diabetes can be predicted from glycemic variability data. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14:1008–1012.
- [70] Testa M, Gill J, Su M, Turner R, Blonde L, Simonson D. Comparative effectiveness of basal-bolus versus premix analog insulin on glycemic variability and patient-centered outcomes during insulin intensification in type 1 and type 2 diabetes: a randomized, controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3504–3514.
- [71] Wentholt I, Kulik W, Michels R, Hoekstra J, DeVries J. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2008;51:183–190.
- [72] Bergenstal R. Glycemic variability and diabetes complications: Does it Matter? Simply Put There Are Better Glycemic Markers! *Diabetes Care.* 2015;38:1615–1621.
- [73] Pieber T, Marso S, McGuire D, i sur. DEVOTE 3: temporal relationship between severe hypoglycemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia.* 2018;61:58–65.
- [74] Zinman B, Marso S, Poulter N, i sur. Day-today fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia.* 2018;61:48–57.
- [75] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977–986.
- [76] Nathan D, Zinman B, Cleary P, i sur, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years duration: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Experience (1983-2005). *Arch Intern Med.* 2009;169:1307–1316.
- [77] Stratton I, Adler A, Neil A, i sur. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405–412.

- [78] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). National Diabetes Statistics Report; 2014.
- [79] Ergul A, Kelly-Cobs A, Abdalla M, Fagan S. Cerebrovascular complications of Diabetes: Focus on Stroke. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*. 2012;12:148–158.
- [80] Cryer P. Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:1814–1816.
- [81] Cryer P. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*. 2002;45:937–948.
- [82] Nakar S, Yitzhaki G, Rosenberg R, Vinker S. Transition to insulin in Type 2 diabetes: family physicians misconception of patients fears contribution to existing barriers. *J Diabetes Complications*. 2007;21:220–226.
- [83] Frier B. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24:87–92.
- [84] Alvarez Guisasola F, Tofe Povedano S, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(Suppl 1):25–32.
- [85] Briscoe V, Davis S. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management. *Clin Diabetes*. 2006;24:115–121.
- [86] American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1245–1249.
- [87] Cryer P. The Barrier of Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes*. 2008;57:3169–3176.
- [88] Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care*. 2003;26:1153–1157.

- [89] Lipska K, Ross J, Wang Y, i sur. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1116–1124.
- [90] Goto A, Arah O, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ.* 2013;347:f4533.
- [91] Kong A, Yang X, Luk A, i sur. Severe hypoglycemia identifies vulnerable patients with type 2 diabetes at risk for premature death and all-site cancer: the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes Care.* 2014;37:1024–1031.
- [92] Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, i sur. Health ABC Study. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1300–1306.
- [93] Willis W, Diago-Cabezudo J, Madec-Hily A, Aslam A. Medical resource use, disturbance of daily life and burden of hypoglycemia in insulin-treated patients with diabetes: results from a European online survey. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2013;13:123–130.
- [94] Hanefeld M, Frier B, Pistrosch F. Hypoglycemia and cardiovascular risk: is there a major link? *Diabetes Care.* 2016;39(Suppl 2):S205–S209.
- [95] Frier B, Schernthaner G, Heller S. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care.* 2011;34(Suppl 2):S132–S137.
- [96] Desouza C, Bolli G, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care.* 2010;33:1389–1394.
- [97] Sommerfield A, Wilkinson I, Webb D, Frier B. Vessel wall stiffness in type 1 diabetes and the central hemodynamic effects of acute hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293:E1274–E1279.
- [98] Chow E, Bernjak A, Williams S, i sur. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes.* 2014;63:1738–1747.
- [99] Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J, i sur. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American

- Diabetes Association and the European Association for Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140–149.
- [100] Brown J, Conner C, Nichols G. Secondary Failure of Metformin Monotherapy in Clinical Practice. *Diabetes Care*. 2010;33:501–509.
- [101] Aroda V, Henry R, Han J, i sur. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-IV inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther*. 2012;34:1247–1258.
- [102] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in diabetes-2017. *Diabetes Care*. 2017;40:Suppl 1.
- [103] Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs in Context*. 2015;4:212283.
- [104] Andrianesis V, Glykofridi S, Doupis J. The renal effects of SGLT2 inhibitors and a mini-review of the literature. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016;7:212–228.
- [105] Viscoli C, Inzucchi S, Young L, i sur. Pioglitazone and Risk for Bone Fracture: Safety Data From a Randomized Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;102:914–922.
- [106] Wang C, Welse R, Liu P, Fedak P, Verma S. Glitazons and heart failure: critical appraisal for the clinician. *Circulation*. 2003;107:1350–1354.
- [107] Khunti K, Damci T, Meneghini L, Pan C, Yale J, SOLVE Study Group. Study of Once-Daily Levemir (SOLVE): insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:654–661.
- [108] Peyrot M, Barnett A, Meneghini L, Schumm-Draeger P. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med*. 2012;29:682–689.
- [109] The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med*. 2008;358:2545–2559.
- [110] The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Eng J Med*. 2008;358:2560–2572.

- [111] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, i sur. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Eng J Med*. 2009;360:129–139.
- [112] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H, Pedersen O. Effect of a Multicenter Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med*. 2008;358:580–591.
- [113] De Pablos-Velasco P, Bradley C, Eschwege E, i sur. The PANORAMA pan-European survey: glycemic control and treatment patterns in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2010;53(Suppl 1):1012–P.
- [114] Sandoval D, Cota D, Seeley R. The integrative role of CNS fuel-sensing mechanisms in energy balance and glucose regulation. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:513–535.
- [115] Yuan X, Yamada K, Ishiyama-Shigemoto S, Koyama W, Nonaka K. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT_{2C} receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. *Diabetologia*. 2000;43:373–376.
- [116] Schwartz M, Porte DJ. Diabetes, Obesity and the Brain. *Science*. 2005;307(5708):375–379.
- [117] Rosmond R. Obesity and depression: same disease, different names? *Med Hypotheses*. 2004;62:976–979.
- [118] Bray G, Goodman H. Effects of epinephrine on glucose transport and metabolism in adipose tissue of normal and hypothyroid rats. *J Lipid Res*. 1968;9:714–719.
- [119] Sherwin R, Sacca L. Effect of epinephrine on glucose metabolism in humans: Contribution of the liver. *Am J Phys*. 1984;27:E157–65.
- [120] Sherwin R, Shamoon H, Hendler R, Sacca L, Eigler N, Walesky M. Epinephrine and the regulation of glucose metabolism: Effect of diabetes and hormonal interactions. *Metab Clin Exp*. 1980;29:1146–1154.
- [121] Straznicki N, Grima M, Sari C, i sur. The relation of glucose metabolism to left ventricular mass and function and sympathetic nervous system activity in obese subjects with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E227–237.
- [122] Kring S, Werge T, Holst C, i sur. Polymorphisms of serotonin receptor 2A and 2C genes and COMT in relation to obesity and type 2 diabetes. *PLoS One*. 2009;4:e6696.

- [123] Morris W, Reilly N. Toward the self regulation of mood: theory and research. *Motiv Emot.* 1987;11:215–249.
- [124] Rangel A. Regulation of dietary choice by the decision-making circuitry. *Nat Neurosci.* 2013;16:1717–1724.
- [125] Jauch-Chiara K, Oltmanns K. Obesity-A neuropsychological disease? Systematic review and neuropsychological model. *Prog Neurobiol.* 2014;114C:84–101.
- [126] Weltens N, Zhao D, Van Oudenhove L. Where is the comfort in comfort foods? Mechanisms linking fat signaling, reward and emotion. *Neurogastroentero Motil.* 2014;26:303–315.
- [127] Volkow N, Wang G, Fowler J, Tomasi D, Baler R. Food and drug reward: overlapping circuits in human obesity and addiction. *Curr Top Behav Neurosci.* 2012;11:1–24.
- [128] Davis C, Levitan R, Kaplan A, Kennedy J, Carter J. Food cravings, appetite, and snack-food consumption in response to a psychomotor stimulant drug: the moderating effect of "food-addiction". *Front Psychol.* 2014;5:403.
- [129] Dagher A. Is obesity caused by food addiction? *Can J Diabetes.* 2013;37(Suppl2):S235–S236.
- [130] Pai N, Vella S, Richardson K. Is food addiction a valid phenomenon through the lens of the DSM-5? *Aust N Z J Psychiatry.* 2014;48:216–218.
- [131] Potenza M. Obesity, food and addiction: emerging neuroscience and clinical and public health implications. *Neuropsychopharmacology.* 2014;39:249–250.
- [132] Black K, Hershey T, Koller J, et al. A possible substrate for dopamine-related changes in mood and behaviour: prefrontal and limbic effects of D3-preferring dopamine agonist. *PNAS USA.* 2002;99:17113–17118.
- [133] Cawley E, Park S, Rot M, et al. Dopamine and light: Dissecting effects on mood and motivational states in women with subsyndromal seasonal affective disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2013;38:388–397.
- [134] Simon G, Von Korff M, Saunders K, et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:824–830.

- [135] Kloiber S, Ising M, Reppermund S, i sur. Overweight and obesity affect treatment response in major depression. *Biol Psychiatry*. 2007;62:321–326.
- [136] Halford J, Cooper G, Dovey T. The pharmacology of human appetite expression. *Curr Drug Targets*. 2004;5:221–240.
- [137] Gerozissis K. Brain insulin, energy and glucose homeostasis: genes, enviroment and metabolic pathologies. *European Journal of Pharmacology*. 2008;585:38–49.
- [138] Arranz M, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade research. *Mol Psychiatry*. 2007;12:707–747.
- [139] Tschoner A, Engl J, Laimer M, i sur. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract*. 2007;61:1356–1370.
- [140] Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, i sur. Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans. *Physiol Rev*. 2016;96:1169–1209.
- [141] Peters R. Ageing and the brain. *Postgrad Med J*. 2006;82:84–88.
- [142] Akintola A, van Heemst D. Insulin, ageing, and the brain: mechanisms and implications. *Front Endocrinol(Lausanne)*. 2015;6:1–13.
- [143] Gray S, Meijer R, Barrett E. Insulin regulates brain function, but how does it get there? *Diabetes*. 2014;63:3992–3997.
- [144] Duarte A, Moreira P, Oliveira C. Insulin in central nervous system: more than just a peripheral hormone. *J Aging Res*. 2012;2012:384017.
- [145] Hughes T, Craft S. The role of insulin in the vascular contributions to age-related dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862:983–991.
- [146] Woods S, Seeley R. Insulin as an adiposity signal. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(Suppl 5):S38–S38.
- [147] Bagdade J, Bierman E, Porte JD. The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects. *J Clin Invest*. 1967;46:1549–1557.

- [148] Niswender K, Baskin D, Schwartz ZM. Insulin and its evolving partnership with leptin in the hypothalamic control of energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15:362–369.
- [149] Plum L, Belgardt B, Bruning J. Central insulin action in energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest.* 2006;116:1761–1766.
- [150] Air E, Benoit S, Blake Smith K, et al. Acute third ventricular administration of insulin decreases food intake in two paradigms. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002;72:423–429.
- [151] Masaki T, Chiba S, Noguchi H, et al. Obesity in insulin receptor substrate-2-deficient mice: disrupted control of arcuate nucleus neuropeptides. *Obes Res.* 2004;12:878–885.
- [152] Ruitberg C, Reeder D, Butler J. STRBase: a short tandem repeat DNA database for the human identity testing community. *Nucleic Acids Res.* 2001;29:320–322.
- [153] Yuan B, Vaske D, Weber J, Beck J, Sheffield V. Improved set of short-tandem-repeat polymorphisms for screening the human genome. *Am J Hum Genet.* 1997;60:459–460.
- [154] The International HapMap Consortium. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature.* 2007;449:851–861.
- [155] Kruglyak L, Nickerson D. Variation is the spice of life. *Nat Genet.* 2001;27:234–236.
- [156] Tunbridge E. The catechol-O-methyltransferase gene: Its regulation and polymorphism. *Int Rev Neurobiol.* 2010;95:7–27.
- [157] Creveling C. The role of catechol-O-methyltransferase in the inactivation of catecholestrogen. *Cell Mol Neurobiol.* 2003;23:289–191.
- [158] Louet J, LeMay C, Mauvais-Jarvis F. Antidiabetic actions of estrogen: insight from human and genetic mouse models. *Curr Atheroscler Rep.* 2004;6:180–185.
- [159] Esler M. Catecholamines and essential hypertension. *Baillier's Clin Endocrinol Metab.* 1993;7:415–438.
- [160] Lohmeier T. The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation. *Am J Hypertens.* 2001;14:147S–154S.

- [161] Masuda M, Tsunoda M, Imai K. Low catechol-O-methyltransferase activity in the brain and blood pressure regulation. *Biol Pharm Bull.* 2006;29:202–205.
- [162] Okuda T, Sumiya T, Iwai N, Miyata T. Pyridoxine 5'-phosphate oxidase is a candidate gene responsible for hypertension in Dahl-S rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;313:647–653.
- [163] Hosak L. Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: A review. *Eur Psychiatry.* 2007;22:276–281.
- [164] Lachman H, Papolos D, Saito T, Yu Y, Szumlanski C, Weinshilbourn R. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenomics.* 1996;6:243–250.
- [165] Annerbrink K, Westberg L, Nisson S, Rosmond R, Holm G, Eriksson E. Catechol O-methyltransferase val158-met polymorphism is associated with abdominal obesity and blood pressure in men. *Metabolism Clinical and Experimental.* 2008;57:708–711.
- [166] Need A, Ahmadi K, Spector T, Goldstein D. Obesity is associated with genetic variants that alter dopamine availability. *Ann Hum Genet.* 2006;70:293–303.
- [167] Happonen P, Voutilainen S, Toumainen T, Salonen J. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism modifies the effect of coffee intake on incidence of acute coronary events. *PloS ONE.* 2006;1:c117.
- [168] Voutilainen S, Toumainen T, Korhonen M, i sur. Functional COMTVal158Met polymorphism, risk of acute coronary events and serum homocysteine: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *PloS ONE.* 2007;2:e181.
- [169] Hagen K, Petterson E, Stovner L, Skorpen F, Holmen J, Zwart J. High systolic blood pressure is associated with Val/Val genotype in the catechol-O-methyltransferase gene. The Nord-trondelag Health Study (HUNT). *Am J Hypertens.* 2007;20:21–26.
- [170] Hall K, Jablonski K, Chen L, i sur. Catechol-O-methyltransferase association with hemoglobin A1c. *Metabolism.* 2016;65:961–967.

- [171] Xiu L, Lin M, Liu W, i sur. Association of DRD3, COMT and SLC6A4 gene polymorphisms with type 2 diabetes in southern Chinese: a hospital-based case-control study. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17:580–586.
- [172] Nedic G, Borovecki F, Klepac N, i sur. Association Study of a Functional Catechol-O- Methyltransferase Polymorphism and Cognitive Function in Patients with Dementia. *Coll Antropol.* 2011;35:79–84.
- [173] Nedic G, Nikolac M, Nenadic Sviglin K, i sur. Association study of functional catechol-O- methyltransferase (COMT) Val 108/158 Met polymorphism and suicide attempts in patients with alcohol dependence. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2011;14:377–388.
- [174] Malhotra A, Lencz T, Correll C, Kane J. Genomics and the future of pharmacotherapy in psychiatry. *Int Rev Psychiatry.* 2007;19:523–530.
- [175] Halford J, Harrold J, Lawton C, Blundell J. Serotonin (5-HT) drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Curr Drug Targets.* 2005;6:201–213.
- [176] Wang G, Volkow N, Logan J, i sur. Brain dopamine and obesity. *Lancet.* 2001;357:354–357.
- [177] Mannisto P, Kaakkola S. Catechol-O- methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol Rev.* 1999;51:593–628.
- [178] Weinshilboum R, Otterness D, Szumlanski C. Methylation pharmacogenetics: catechol O methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1999;39:19–52.
- [179] Cubells J, Zabetian C. Human genetics of plasma dopamine beta-hydroxylase activity: applications to research in psychiatry and neurology. *Psychopharmacology.* 2004;174:463–476.
- [180] Wei J, Ramchand C, Hemmings G. Possible control of dopamine beta-hydroxylase via a codominant mechanism associated with the polymorphic (GT)_n repeat at its gene locus in healthy individuals. *Hum Genet.* 1997;99:52–55.

- [181] Zabetian C, Buxbaum S, Elston R, i sur. The structure of linkage disequilibrium at the DBH locus strongly influences the magnitude of association between diallelic markers and plasma dopamine beta-hydroxylase activity. *Am J Hum Genet.* 2003;72:1389–400.
- [182] Tang Y, Epstein M, Anderson G, Zabetian C, Cubells J. Genotypic and haplotypic associations of the DBH gene with plasma dopamine beta-hydroxylase activity in African Americans. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:878–883.
- [183] Zabetian C, Anderson G, Buxbaum S, i sur. A quantitative- trait analysis of human plasma- dopamine beta-hydroxylase activity: Evidence for major functional polymorphism at the DBH locus. *Am J Hum Genet.* 2001;68:515–522.
- [184] Kohnke M, Zabetian C, Anderson G, i sur. A genotype-controlled analysis of plasma dopamine beta-hydroxylase in healthy and alcoholic subjects: evidence for alcohol- related differences in noradrenergic function. *Biol Psychiatry.* 2002;52:1151–1158.
- [185] Abe M, Wu Z, Yamamoto M, i sur. Association of Dopamine Beta-Hydroxylase Polymorphism with Hypertension through Interaction with Fasting Plasma Glucose in Japanese. *Hypertens Res.* 2005;28:215–221.
- [186] Arnold A, Garland E, Celedonio J, i sur. Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Dopamine β -Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:10–14.
- [187] Russel-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes: causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:799–612.
- [188] Wing R, Klein R, Moss S. Weight gain associated with improved glycemic control in population-based sample of subjects with type I diabetes. *Diabetes Care.* 1990;13:1106–1109.
- [189] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care.* 2014;37:514–580.
- [190] Bryden K, Neil A, Mayou R, i sur. Eating, habits, body weight, and insulin misuse: a longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22:1956–1960.

- [191] Norris S, Zhang X, Avenell A, i sur. Long-term effectiveness of lifestyle and behavioral weight loss interventions in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Med.* 2004;117:762–774.
- [192] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet.* 1988;352:87–853.
- [193] Hartman I. Insulin analogs: Impact on treatment success, satisfaction, quality of life, and adherence. *Clin Med Res.* 2008;6:54–67.
- [194] Frier B, Russel-Jones D, Heise T. A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:978–986.
- [195] Swinnen S, Simon A, Holleman F, i sur. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;7:CD006383.
- [196] Marett E, Stargardt T, Mavros P, Alexander C. Patient reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:1138–1144.
- [197] Fujioka K. Benefits of moderate weight loss in patients with type 2 diabetes. *Diab Obes Metab.* 2010;12:186–194.
- [198] Begg D, Woods S. Interactions between the central nervous system and pancreatic islet secretions: a historical perspective. *Adv Physiol Educ.* 2013;37:53–60.
- [199] Baskin D, Woods S, West D, i sur. Immunocytochemical detection of insulin in rat hypothalamus and its possible uptake from cerebrospinal fluid. *Endocrinology.* 1983;113:1818–1825.
- [200] van Houten M, Posner B. Insulin binds to brain blood vessels in vivo. *Nature.* 1979;282:623–625.
- [201] Banks W. The source of cerebral insulin. *Eur J Pharmacol.* 2004;490:5–12.

- [202] Ward K, Bardgett J, Wolfgang L, Stocker S. Sympathetic response to insulin is mediated by melanocortin 3/4 receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Hypertension*. 2011;57:435–441.
- [203] Jaillard T, Roger M, Galinier A, i sur. Hypothalamic reactive oxygen species are required for insulin-induced food intake inhibition: an NADPH oxidasedependent mechanism. *Diabetes*. 2009;58:1544–1549.
- [204] Babri S, Badie H, Khamenei S, Seyedlar M. Intrahippocampal insulin improves memory in a passive-avoidance task in male wistar rats. *Brain Cogn*. 2007;64:86–91.
- [205] Baura G, Foster D, Porte DJ, i sur. Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the brain. *J Clin Invest*. 1993;92:1824–1830.
- [206] Banks W, Jaspan J, Huang W, Kastin A. Transport of insulin across the bloodbrain barrier: saturability at euglycemic doses of insulin. *Peptides*. 1997;18:1423–1429.
- [207] Meneghini L, Liebl A, Abrahamson M. Insulin Detemir: A historical perspective on modern insulin analogue. *Prim Care Diabetes*. 2010;4 (Suppl 1):S31–42.
- [208] Kalra S. Newer basal insulin analogues: Degludec, Detemir, Glargine. *Recent Advances in Endocrinology*. 2013;63:1442–1444.
- [209] Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine underb steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:859–864.
- [210] Goldman-Levine J, Patel D, Schnee D. Insulin degludec: a novel basal insulin analogue. *Ann Pharmacother*. 2013;47:269–277.
- [211] Baruah M, Kalra S. The novel use of GLP-1 analogue and insulin combination in type 2 diabetes mellitus. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2012;6:129–133.
- [212] Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch I, Inzucchi S, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: Implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med*. 2011;154:554–559.

- [213] UK Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:87–92.
- [214] Wright A, Burden A, Paisey R, Cull C, Holman R, UK Prospective Diabetes Study Group. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care*. 2002;25:330–336.
- [215] Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J, i sur. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diabetologia*. 2012;55:1577–1596. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).
- [216] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2011. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl 1):S11–S61.
- [217] Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;130:389–396.
- [218] Meece J. Dispelling myths and removing barriers about insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Educ*. 2006;32(Suppl):9S–18S.
- [219] Philips J, Scheen A. Insulin detemir in the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2:277–283.
- [220] Chapman T, Perry C. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2004;64:2577–2595.
- [221] Danne T, K L, Walte K, Von Schuetz W, Gall M. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:3087–3092.
- [222] Havelund S, Plum A, Ribel U, i sur. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *PharmRes*. 2004;21:1498–1504.

- [223] Kurtzhals P. Engineering predictability and protraction in a basal insulin analogue: the pharmacology of insulin detemir. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(Suppl 2):S23–S28.
- [224] Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, i sur. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes.* 2000;49:999–1005.
- [225] Heise T, Nosek L, Ronn B, i sur. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2004;53:1614–1620.
- [226] De Leeuw I, Vague P, Selam J, i sur. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obest Metab.* 2005;7:73–82.
- [227] Hallschimid M, Jauch-Chara K, Korn O, i sur. Euglycemic infusion of insulin Detemir Compared with human insulin appears to increase direct current brain potential response and reduces food intake while inducing similar systemic effects. *Diabetes.* 2010;59:1101–1107.
- [228] Riddle M, Rosenstock J, Gerich J, Investigators IGS. The treat-to target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26:3080–3086.
- [229] Rosenstock J, Davies M, Home P, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2008;51:408–416.
- [230] Zachariah S, Sheldon B, Shojaee-Moradie F, i sur. Insulin detemir reduces weight gain as a result of reduced food intake in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:1487–1491.
- [231] Dornhorst A, Luddeke H, Koenen C, i sur, PREDICTIVE Study Group. Transferring to insulin detemir from NPH insulin or insulin glargine in type 2 diabetes patients on basal-

- only therapy with oral antidiabetic drugs improves glycaemic control and reduces weight gain and risk of hypoglycaemia: 14-week follow-up data from PREDICTIVE. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:75–81.
- [232] King A. Once-daily insulin detemir is comparable to once-daily insulin glargine in providing glycaemic control over 24h in patients with type 2 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:69–71.
- [233] Bott S, Tusek C, Jacobsen L, i sur. Insulin detemir under steady-state conditions: no accumulation and constant metabolic effect over time with twice daily administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2006;23:522–528.
- [234] Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, i sur. A double-blind, randomized, dose response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care.* 2005;28:1107–1112.
- [235] Klein O, Lynge J, Endahl L, Damholt B, Nosek L, Heise T. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:290–299.
- [236] Heise T, Pieber T. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:648–659.
- [237] Sreenan S, Virkamaki A, Zitang K, Hansen J. Switching from NPH insulin to once-daily insulin detemir in basal-bolus-treated patients with diabetes mellitus: data from the European cohort of the PREDICTIVE study. *Int J Clin Pract.* 2008;62:1971–1980.
- [238] Fajardo Montanana C, Hernandez Herrero C, Rivas Fernandez M. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight type 2 diabetic patients-the PREDICTIVETM BMI clinical trial. *Diabet Med.* 2008;25:916–923.
- [239] Raslova K, Tamer S, Clauson P, Karl D. Insulin detemir results in less weight gain than NOH insulin when used in basal-bolus therapy for type 2 diabetes mellitus, and this advantage increases with baseline body mass index. *Clin Drug Invest.* 2007;27:279–285.

- [240] Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Martinez Rava G, Roberts V, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2006;28:1569–1581.
- [241] Raskin P, Gylvin T, Weng W, Chaykin L. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009;25:542–548.
- [242] Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen C. A 52-week, multinational, open-label, parallel group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2008;30:1976–1987.
- [243] Hollander P. Insulin detemir for the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2012;5:11–19.
- [244] Philis-Tsimikas A, Zhang Q, Walker C. Glycemic control with insulin glargine as part of an ethnically diverse, community-based diabetes management program. *Am J Ther.* 2006;13:466–472.
- [245] Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Rava G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir, with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1269–1274.
- [246] Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets-the TITRATE study. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:623–631.
- [247] Garber A, Clauson P, Pedersen C, Kolendorf K. Lower risk of hypoglycemia with insulin detemir than with neutral protamine hagedorn insulin in older persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of phase III trials. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:1735–1740.
- [248] Home P, Fritsche A, Schinzel S, Massi-Benedetti M. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12:772–779.

- [249] Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, i sur. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once long). *Diabetes Care*. 2012;35:2464–2471.
- [250] Davies M, Derezinski T, Pedersen C, i sur. Reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin is not explained by a reduction in hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10:273–277.
- [251] Tschritter O, Hennige A, Preissl H, i sur. Cerebrocortical beta activity in overweight humans responds to insulin detemir. *PloS One*. 2007;2:e1196.
- [252] Heni M, Kullman S, Ketterer C, i sur. Nasal insulin changes peripheral insulin sensitivity simultaneously with altered activity in homeostatic and reward-related human brain regions. *Diabetologia*. 2012;55:1773–1782.
- [253] Benedict C, Hallschmid M, Hatke A, i sur. Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29:1326–1334.
- [254] Hallschmid M, Benedict C, Schultes B, i sur. Intranasal insulin reduces body fat in men but not in women. *Diabetes*. 2004;53:3024–3029.
- [255] Hallschmid M, Higgs S, Thienel M, i sur. Postprandial administration of intranasal insulin intensifies satiety and reduces intake of palatable snacks in women. *Diabetes*. 2012;61:782–789.
- [256] Van Golen L, Ijzerman R, Huisman M, i sur. Cerebral blood flow and glucose metabolism in appetite related brain regions in type 1 diabetic patients after treatment with insulin detemir and NPH insulin. *Diabetes Care*. 2013;36:4030–4056.
- [257] Van Golen L, Vellman D, Uzerman R, i sur. Effects of insulin detemir and NPH insulin on body weight and appetite-regulating brain regions in human type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *PloS One*. 2014;16:e94483.
- [258] Herring R, Jones R, Russel-Jones D. Hepatoselectivity and the evolution of insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:1–8.
- [259] Hendriksen K, Jensen T, Oturai P, i sur. Effects of insulin detemir and NPH insulin on renal handling of sodium, fluid retention and weight in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55:46–50.

- [260] Singh S, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180:385–397.
- [261] Woods S, Seeley R, Baskin D, Schwartz M. Insulin and the blood-brain barrier. *Curr Pharm Des*. 2003;9:795–800.
- [262] Morton G, Cummings D, Baskin D, Barsh G, Schwartz M. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 2006;443:289–295.
- [263] Whitcomb D, Puccio A, Vigna S, i sur. Distribution of pancreatic polypeptide receptors in the rat brain. *Brain Res*. 1997;760:137–149.
- [264] Obici S, Zhang B, Karkanias G, i sur. Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nat Med*. 2002;8:1376–1382.
- [265] Posey K, Clegg D, Printz R, i sur. Hypothalamic proinflammatory lipid accumulation, inflammation, and insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296:E1003–1012.
- [266] Heni M, Wagner R, Kullman S, i sur. Central insulin administration improves whole-body insulin sensitivity via hypothalamus and parasympathetic outputs in men. *Diabetes*. 2014;63:4083–4088.
- [267] Rossetti P, Porcellati F, Ricci N, i sur. Different brain responses to hypoglycemia induced by equipotent doses of the long acting insulin analog detemir and human regular insulin in humans. *Diabetes*. 2008;57:746–756.
- [268] DelParigi A, Chen K, Salbe A, i sur. Successful dieters have increased neural activity in cortical areas involved in the control of behavior. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31:440–448.
- [269] Val-Laillet D, Layec S, Guerin S, i sur. Changes in brain activity after a diet-induced obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:749–756.
- [270] Hirvonen J, Virtanen K, Nummenmaa L, i sur. Effects of insulin on brain glucose metabolism in impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2011;60:443–444.

- [271] Bruce A, Holsen L, Chambers R, i sur. Obese children show hyperactivation to food picture in brain networks linked to motivation, reward and cognitive control. *Int J Obes.* 2010;34:1494–1500.
- [272] Murdaugh D, Cox J, Cook E, i sur. fMRI reactivity to high-calorie food pictures predicts short and long term outcome in weight-loss program. *NeuroImage.* 2012;59:2709–2721.
- [273] Hennige A, Sartorius T, Tschritter O, i sur. Tissue selectivity of insulin detemir action in vivo. *Diabetologia.* 2006;49:1274–1282.
- [274] Begg D, May A, Mul J, i sur. Insulin Detemir Is Transported From Blood to Cerebrospinal Fluid and Has Prolonged Central Anorectic Action Relative to NPH Insulin. *Diabetes.* 2015;64:2457–2466.
- [275] Hordern S, Wright J, Umpleby A, i sur. Comparison of the effects on glucose and lipid metabolism of equipotent doses of insulin detemir and NPH insulin with a 16-h euglycemic clamp. *Diabetologia.* 2005;48:420–426.
- [276] Smeeton F, Shojaee Moradie F, Jones R, i sur. Differential effects of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (NPH)insulin on hepatic glucose production and peripheral glucose uptake during hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52:2317–2323.
- [277] Moore M, Smith M, Turney M, i sur. Comparison of insulins detemir and glargine: effects on glucose disposal, hepatic glucose release and the central nervous system. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:832–840.
- [278] Chap Z, Ishida T, Chan J, i sur. First pass extraction and metabolic effects of insulin and insulin analogues. *Am J Physiol.* 1987;252:E209–217.
- [279] Andreani D. Lights and shadows of insulin treatment seen by a senior diabetologist. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;107:S1–5.
- [280] Henry R, Mudaliar S, Ciaraldi T, i sur. Basal insulin peglispro demonstrates preferential hepatic versus peripheral action relative to insulin glargine in healthy subjects. *Diabetes Care.* 2014;37:2609–2615.

- [281] Davies M, Russel-Jones D, Selam J, i sur, Investigators IS. Basal insulin peglispro versus insulin glargine in insulin-naive type 2 diabetes: IMAGINE 2 randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:1055–1064.
- [282] Fledelius C, Damgaard J, Vinterby A, Ribel U, Peterson J, Sturis J. Insulin detemir reduces gain in body weight and fat mass in ZDF rats when compared with both NPH and insulin glargine. *Diabetologia.* 2008;5(Suppl1):S392.
- [283] Fledelius C, Olsen G, Jensen A, i sur. The weight sparing effect of insulin detemir is associated with increased adiponectin levels and decreased adiposity in the diabetic ZDF rat. *Diabetologia.* 2009;52 (Suppl1):S285.
- [284] Haluzik M, Parizkova J, Haluzik M. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res.* 2004;53(2):123–129.
- [285] Jung C, Rhee E, Choi J, i sur. The relationship of adiponectin/leptin ratio with homeostasis model assessment insulin resistance index and metabolic: syndrome in apparently healthy Korean male adults. *Korean Diabetes J.* 2010;34:237–243.
- [286] Boden G, Laakso M. Lipids and glucose in type 2 diabetes: what is the cause and effect? *Diabetes Care.* 2004;27:2252–2259.
- [287] Bohm A, Staiger H, Hennige A, Haas C, Machicao F, Haring H. Effect of insulin detemir, compared to human insulin, on 3T3-L1 adipogenesis. *Regul Pept.* 2008;15:160–163.
- [288] Norgard K, Jensen T, Skott P, i sur. Effect of insulin on renal haemodynamics and sodium handling in healthy subjects. *Scand J Clin Lab Invest.* 1991;51:367–376.
- [289] Tibaldi J. Actions of insulin beyond glycemic control: a perspective on insulin detemir. *Adv Ther.* 2007;24:868–882.
- [290] American Diabetes Association. Standards of Medical Care. *Diabetes Care.* 2015;38 (Suppl 1):S1–S2.
- [291] Bozek T, Smircic-Duvnjak L, Peros K. Type 2 diabetic patients can benefit by switching from premix analogues to detemir and aspart insulin. In: 16th European Congress of Endocrinology; 2014. .

- [292] Arias-Carrion O, Stamelon M, Murill-Rodriguez E, Menendez-Gonzalez M, Poppel E. Dopaminergic reward system: a short integrative review. *Int Arch Med.* 2010;3:24.
- [293] Volkow N, Wang G, Baler R. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci.* 2011;15:37–46.
- [294] Barrie E, Weinshenker D, Verma A, i sur. Regulatory polymorphisms in human DBH affect peripheral gene expression and sympathetic activity. *Circ Res.* 2014;115(12):1017–1125.
- [295] Fox C. Cardiovascular Disease Risk Factors, Type 2 Diabetes Mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends Cardiovasc Med.* 2010;20:90–95.
- [296] Holman R, Farmer A, Davies M, i sur. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361:1736–1747.
- [297] Home P, Dain M, Freemantle N, i sur. Four-year evolution of insulin regimens, glycemic control, hypoglycemia and body weight after starting insulin therapy in type 2 diabetes across three continents. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2015;108:350–359.
- [298] Dokken B. The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids. *Diabetes Spectrum.* 2008;23:160–165.
- [299] Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle aged subjects. *Diabetes Care.* 2008;31:714–719.
- [300] Schernthaner G, Currie J, Schernthaner G. Do We Still Need Pioglitazone for the Treatment of Type 2 Diabetes? *Diabetes Care.* 2013;36 (Suppl 2):S155–161.
- [301] Zafar M, Hu C, Liu D, Shafqat R, Gao F. Insulin Detemir Causes Lesser Weight Gain in Comparison to Insulin Glargine: Role on Hypothalamic NPY and Galanin. *Journal of Diabetes Research.* 2014;2014:ID 458104.
- [302] Russell-Jones D, Danne T, Hermansen K, sur I. Weight-sparing effect of insulin detemir: a consequences of central nervous system-mediated reduced energy intake? *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2015;17:919–927.

- [303] Tworoger S, Chubak J, Aiello E, i sur. The effect of CYP19 and COMT polymorphisms on exercise-induced fat loss in postmenopausal women. *Obes Res.* 2004;12:972–81.
- [304] Wessel J, Moratorio G, Rao F, i sur. C-reactive protein, an 'intermediate phenotype' for inflammation: human twin studies reveal heritability, association with blood pressure and the metabolic syndrome, and the influence of common polymorphism at catecholaminergic/beta-adrenergic pathway loci. *J Hypertens.* 2007;25:329–343.
- [305] Chen J, Lipska B, Halim N, i sur. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet.* 2004;75:807–21.

Životopis

Tomislav Božek rođen je 1974. godine u Zagrebu. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2000. godine. Tijekom 2001. godine radio je kao znanstveni novak na Klinici za ginekologiju i porodništvo KB „Sveti Duh“, pod mentorstvom prof. dr. sc. Asima Kurjaka. Stručni ispit za doktora medicine položio je 2001. godine. Od 2002. godine zaposlen je na Sveučilišnoj klinici Vuk Vrhovac, a 2008. godine položio je specijalistički ispit iz interne medicine, dok je 2011. godine položio ispit iz uže specijalizacije endokrinologije i dijabetologije. Od 2014. godine zamjenik je pročelnika Poliklinike Sveučilišne klinike „Vuk Vrhovac“ KB Merkur. Područje od posebnog znanstvenog interesa uključuje ulogu bazalnih inzulina u postizanju i održavanju normoglikemije, SGLT2 inhibitori i GLP1-RA u tipu 2 šećerne bolesti.

Kao autor ili koautor publicirao je devet znanstvenih radova te 25 kongresna sažetka na međunarodnim kongresima.

Tijekom studija bio je predsjednik studentske sekcije Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ), a u razdoblju od 2009. do 2017. godine obnašao je funkciju glavnog tajnika HLZ-a. Od 2017. godine predsjednik je HLZ-a Podružnica Zagreb, član Glavnog i Izvršnog odbora HLZ-a te dopredsjednik Stručnog savjeta HLZ-a. Od 2013. godine član je Uredničkog odbora Liječničkih novina.